FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1965 No 66

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

GILLET Michel

né à Longeville-les-Metz (Moselle) le 4 mars 1938

Interne des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté.

1965

De la diffusion et de la toxicité des enzymes au cours des pancréatites aiguës. Etude clinique et expérimentale.

Président: Mr A. G. WEISS, Professeur

1966

IMPRIMERIE ST-THOMAS, 67- STRASBOURG-NEUDORF

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1965 No 69

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

GILLET Michel

né à Longeville-les-Metz (Moselle) le 4 mars 1938

Interne des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté.

De la diffusion et de la toxicité des enzymes au cours des pancréatites aiguës. Etude clinique et expérimentale.

Président: Mr A. G. WEISS, Professeur

1966

IMPRIMERIE ST-THOMAS, 67- STRASBOURG-NEUDORF

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

	MM.
Doyen	FONTAINE
Doyen honoraire	CALLOT
Assesseur	CALLOT

PROFESSEURS TITULAIRES

	MM.
Anatomie	MEYER
Anatomie Pathologique	LE GAL
Biologie Médicale	KLEIN
Chimie Biologique	MANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON Cl.
Hématologie	WAITZ
Hygiène et Bactériologie	TULASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine Tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine Expérimentale	SCHMID
Physiologie	KAYSER
Physiologie Appliquée	METZ
Physique Biologique	N . . .
Clinique Chirurgicale A	FONTAINE
Clinique Chirurgicale B	WEISS
Clinique Médicale A	WARTER
Clinique Médicale B	STAHL
Clinique Dermatologique	BASSET
Clinique de Pédiatrie et Puériculture	SACREZ
Clinique Neurologique	THIEBAUT
Clinique Gynécologique et Obstétricale	BURGER
Clinique Ophtalmologique	NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	GREINER
Chaire de Clinique de Pneumo-Phtisiologie	OUDET
Clinique Psychiatrique	KAMMERER
Pathologie Chirurgicale	JUNG
Chaire d'Electro-Radiologie	GROS
Pathologie Expérimentale	STEPHAN
Chaire de Thérapeutique	METZGER
Stomatologie	VEDRINE
Hydrologie	N . . .

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

	MM.
Clinique Ophtalmologique	BRONNER
Hématologie	MAYER G.
Pathologie Nerveuse et Electro-encéphalographie	ROHMER Fr.
Maladies Infectieuses	THIODET
Physiologie	MARX
Histologie	MARESCAUX

PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	WINCKLER
Hygiène et Bactériologie	MINCK
Biologie Médicale	KARLI
Anatomie Pathologique	BATZENSCHLAGER
Anatomie Normale	KORITKE
Clinique Gynécologique et Obstétricale	GANDAR

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	MM.	MM.
APROSIO	GRENIER	MULLER P.
BOCKEL	ISCH	ROEGEL
BOLLACK	ISRAEL	SCHAFF
BURGHARD	JAHN	SCHNEEGANS
CHAMBON	JUIF	SCHWARTZ
CHAMBRON	KELLER B.	SCHVINGT
DORNER	KIENY	SIBILLY
EBTINGER	KIRN	WARTER P.
FINCKER	LAVILLAUREIX	WEILL J. P.
FRANK P.	LEVY J. M.	WITZ
	MANTZ	

AGREGES

MM. CHAMPY, FRANK, KLOTZ, MARCOUX, MEHL.

AGREGES LIBRES

MM.	MM.
BEYER	KUHLMANN D.
BUCK	KUNTZMANN
FORSTER	MULLER J. N.
HOLLENDER	VOEGTLIN

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. VEDRINE

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MATHIS, MOISE, MUGLER A., SINGER, TISSIER
Mme MAYER S.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	MM.	MM.
ARON M.	HANNS	ROEDERER
BARRE	REDSLOB	VAUCHER
BENOIT	ROHMER	VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

EN PRÉSENCE DES MAITRES DE CETTE ÉCOLE,
DE MES CHERS CONDISCIPLES,
JE PROMETS ET JE JURE AU NOM DE L'ÊTRE
SUPRÊME D'ÊTRE FIDÈLE AUX LOIS
DE L'HONNEUR ET DE LA PROBITÉ DANS
L'EXERCICE DE LA MÉDECINE. JE DONNERAI
MES SOINS GRATUITS A L'INDIGENT ET
N'EXIGERAI JAMAIS UN SALAIRE AU-DESSUS
DE MON TRAVAIL.

ADMIS DANS L'INTÉRIEUR DES MAISONS, MES
YEUX NE VERRONT PAS CE QUI S'Y PASSE.

MA LANGUE TAIRA LES SECRETS QUI ME
SERONT CONFIÉS ET MON ÉTAT NE SERVIRA PAS
A CORROMPRE LES MOEURS, NI A FAVORISER
LES CRIMES.

RESPECTUEUX ET RECONNAISSANT ENVERS
MES MAITRES, JE RENDRAI A LEURS ENFANTS
L'INSTRUCTION QUE J'AI REÇUE DE LEURS
PÈRES.

QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME
SI JE SUIS RESTÉ FIDÈLE A MES PROMESSES.
QUE JE SOIS COUVERT D'OPPROBRE ET
MÉPRISÉ DE MES CONFRÈRES SI J'Y MANQUE.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRÈRES ET SOEURS

EN TÉMOIGNAGE DE MA PROFONDE AFFECTION

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. G. WEISS

Professeur de Clinique Chirurgicale
Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Chirurgie
Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Nous avons la joie et le privilège de nous compter parmi ses élèves et de bénéficier chaque jour de son enseignement, de son art chirurgical et de ses qualités humaines. Que ce travail accompli sous sa direction soit le modeste témoignage de notre respect et de notre grande admiration.

A NOS MAITRES ET MEMBRES DE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. STAHL

Professeur de Clinique Médicale

Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons eu le privilège de passer une année de notre Internat dans sa Clinique. Nou lui devons une formation médicale, dont nous mesurons chaque jour l'importance. Nous sommes très sensible à l'honneur qu'il nous fait en nous jugeant.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GRENIER

Professeur agrégé de Chirurgie

Chirurgien des Hôpitaux

Il nous a accueilli au laboratoire de Chirurgie Expérimentale et nous a inspiré le sujet de ce travail. Nous lui devons une grande reconnaissance pour ses précieux conseils et la constante bienveillance qu'il manifeste à notre égard.

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. SCHVINGT

Professeur Agrégé de Chirurgie

Chirurgien des Hôpitaux

Par son expérience humaine, la rigueur de son raisonnement et la précision de sa technique chirurgicale, il est pour nous un exemple. Nous le remercions de l'intérêt et de la sympathie qu'il nous témoigne.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. P. WITZ

Professeur Agrégé de Chirurgie
Chirurgien des Hôpitaux

Nous avons le plaisir de bénéficier de son enseignement quotidien au sein de la dynamique équipe du Service de Chirurgie Thoracique. Qu'il soit assuré de notre dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. F. HOLLENDER

Professeur Agrégé de Chirurgie
Chirurgien des Hôpitaux

En témoignage de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BOCKEL

Notre premier chef de service.

A nos Maîtres de la Faculté de Strasbourg

A Monsieur le Docteur Ph. REYS

A Monsieur le Docteur M. ADLOFF

A Monsieur le Docteur Ch. VIVILLE

A Monsieur le Docteur G. MORAND

A Monsieur le Docteur C. REINBOLD

A Monsieur le Docteur G. MIECH

A Messieurs les Docteurs G. LAVERNHE et G. SANTIZO-LEPE

pour l'aide qu'ils nous ont apportée au Laboratoire dans la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Docteur Fr. OBERLING

qui a réalisé les examens anatomo-pathologiques nécessaires à l'élaboration de cette thèse. Qu'il soit assuré de notre amitié.

A Nos Collègues de l'Internat

A tous Nos Amis.

PLAN

page

INTRODUCTION 15

Première partie :

LA DIFFUSION DES ENZYMES 16

I. RAPPEL ANATOMIQUE ET BIOLOGIQUE

A. Les rapports importants du pancréas 16
B. La vascularisation du pancréas 17
C. La sécrétion enzymatique du pancréas . . . 19

II. MODALITÉS DE LA DIFFUSION DES ENZYMES . . 20

A. Dissémination à partir de l'intestin 21
B. Dissémination péripancréatique 21
C. Dissémination par voie sanguine 23
D. Dissémination par les voies lymphatiques . . 24

III. TRAVAUX PERSONNELS 27

A. Travaux expérimentaux 28
1) Méthode expérimentale 28
2) Résultats expérimentaux 29
a) Diffusion des enzymes dans le sang . 29
— Diffusion de l'amylase 32
— Diffusion de la lipase 32
b) Diffusion des enzymes dans le canal thoracique 33
— Diffusion de l'amylase
— Diffusion de la lipase
c) Diffusion des enzymes dans la cavité péritonéale 35
d) Diffusion des enzymes dans la plèvre 36

B. Etude clinique 37
1) Diffusion des enzymes dans la circulation générale 37
a) l'amylase
b) la lipase
2) Dissémination dans le thorax 38
a) la plèvre
b) le péricarde
3) Dissémination des enzymes au niveau de l'abdomen 39

4) Dissémination des enzymes dans les voies biliaires 41
5) Dissémination des enzymes dans le liquide céphalo-rachidien 42

CONCLUSIONS

A. Diffusion des enzymes dans la circulation générale 43
B. Diffusion des enzymes dans certains compartiments de l'organisme 47

Deuxième partie :

LA TOXICITE DES ENZYMES 49

I. Données de la littérature 49
II. Travaux personnels 52
A. Etude expérimentale 53
1) Méthode expérimentale 53
2) Résultats expérimentaux 54
a) Action des différents traitements sur la mortalité 54
b) Action des différents traitements sur l'amylase et la lipase sérique . . . 56
c) Lésions anatomiques 63
Le pancréas 63
Lésions extra-pancréatiques 67
3) Interprétation des résultats expérimentaux 68
B. Etude clinique 71
1) Les faits 71
a) arguments biologiques 71
b) arguments cliniques 72
1) Troubles psychiques 72
2) Troubles rénaux 77
c) arguments histologiques 77
— lésions encéphaliques 77
— lésions rénales 79
— lésions hépatiques 79
d) Arguments thérapeutiques . . . 80
2) Interprétation des données cliniques . . 81
C. Conclusions 82

Troisième partie :

CONCLUSIONS GENERALES

A) La diffusion des enzymes 85
B. La toxicité des enzymes 86

BIBLIOGRAPHIE 89

INTRODUCTION

Le travail clinique et expérimental que nous présentons repose sur l'analyse de 170 cas de pancréatite aiguë expérimentale réalisée chez le chien et sur une étude de 37 cas de pancréatite aiguë hospitalisés et suivis dans le service de notre Maître, le Professeur A. G. Weiss.

Notre travail comprend trois parties.

Dans la première partie, après un bref rappel anatomique et biologique, nous analysons les modalités encore discutées de la diffusion des enzymes dans l'organisme au cours des pancréatites aiguës et nous rapportons les conclusions auxquelles nos travaux cliniques et expérimentaux nous ont permis d'aboutir.

Dans la deuxième partie, nous étudions la toxicité des diastases pancréatiques, qu'elles soient libérées localement au pourtour du pancréas, ou déversées dans le courant sanguin. Dès lors, nous avons été amenés à discuter la réalité de cette notion actuellement bien établie de toxémie enzymatique à laquelle notre expérimentation et un certain nombre d'arguments cliniques ne nous permettent pas de souscrire.

La troisième partie est très succinte. Elle comprend les conclusions générales de cette thèse à laquelle le nombre statistiquement valable des animaux étudiés et la superposition des résultats cliniques et expérimentaux apportent des arguments de poids.

PREMIÈRE PARTIE

LA DIFFUSION DES ENZYMES

Entouré par un riche réseau lymphatique et vasculaire, le pancréas plaqué au devant des gros vaisseaux, contracte des rapports importants avec un certain nombre d'éléments anatomiques sur lesquels les enzymes libérées pourront exercer leur action. Ces rapports retiendront d'abord notre attention, puis nous envisagerons la disposition des systèmes vasculaires et lymphatiques auxquels on attribue un rôle indiscutable dans la dissémination des enzymes.

I. - RAPPEL ANATOMIQUE ET BIOLOGIQUE

A - LES RAPPORTS IMPORTANTS DU PANCREAS

Le pancréas en position rétro-péritonéale s'étend du cadre duodénal à la rate. La situation particulière de la glande pancréatique explique les retentissements importants de la pancréatite aiguë sur les organes qui l'environnent.

1) En arrière

a) Les nerfs :

Centrés par l'aorte, de nombreux filets nerveux se trouvent en rapport direct avec la face postérieure du pancréas. Ces filets nerveux parviennent ou émanent du plexus coeliaque, lui-même situé au niveau des vaisseaux. D'autre part, par l'intermédiaire d'un tissu conjonctif lâche, les chaînes sympathiques lombaires et les plexus aortico-rénaux et surrénaliens seront fréquemment soumis à l'action des diastases au cours des pancréatites aiguës.

b) La surrénale gauche et le rein gauche :

Se trouvant directement en rapport avec la queue du pancréas, la surrénale gauche et le rein gauche seront de la même façon rapidement atteints par les ferments pancréatiques libérés.

2) En avant

Se situe l'arrière cavité des épiploons par l'intermédiaire de laquelle le pancréas contracte des rapports étroits avec l'estomac.

3) Au sein même du pancréas

Le canal de Wirsung parcourt la glande, de gauche à droite et se jette dans le duodénum. Il s'abouche à sa terminaison avec le cholédoque d'une façon variable. Dans 85,5% des cas, d'après MILLBOURN (112), les deux conduits ont une terminaison commune. Mais du point de vue anatomique, cette terminaison commune se présente sous des aspects différents. De plus, le fonctionnement du sphincter d'Oddi où jouent en fait plusieurs éléments sphinctériens, peut être perturbé. Ces dispositions anatomiques particulières et les désordres physiopathologiques fréquemment rencontrés à ce niveau permettent d'expliquer la possibilité de reflux du suc pancréatique à partir du canal de Wirsung vers le cholédoque. Pour peu qu'une hyperpression se produise dans la voie biliaire principale, les enzymes pancréatiques peuvent alors se déverser dans la circulation générale selon un mécanisme que nous envisagerons par la suite et qui fait intervenir les lymphatiques hépatiques.

B - LA VASCULARISATION DU PANCREAS

1) Les artères

Le réseau artériel est très riche. (TESTUT) — (175).

— *l'artère gastro-duodénale,* par les deux arcades artérielles antérieure et postérieure qu'elle donne, assure essentiellement la vascularisation de la tête du pancréas.

— *L'artère mésentérique supérieure* contribue également à la vascularisation du pancréas :

a) en donnant l'artère pancréatico-duodénale gauche qui s'anastomose avec les arcades antérieures et postérieures précédemment mentionnées;

b) en donnant une autre branche, l'artère pancréatique inférieure qui longe le bord inférieur du pancréas et qui assure en grande partie l'apport sanguin au corps du pancréas.

— *L'artère splénique* qui chemine le long du bord supérieur de la glande, envoie quelques rameaux au parenchyme pancréatique.

On saisit par ce bref rappel anatomique l'importance de la vascularisation du pancréas qui émane à la fois du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure. Au cours des pancréatites aiguës, certains vaisseaux pourront être érodés, alors que d'autres s'oblitéreront plus ou moins rapidement.

2) Les veines

Le système veineux du pancréas a une disposition pratiquement analogue à celle du système artériel. Toutes les veines aboutissent à la veine porte.

En général, les veines subissent beaucoup plus facilement que les artères les agressions du pancréas et les thromboses veineuses, en particulier celles de la veine splénique, ne sont pas rares au cours des pancréatites aiguës. Nous verrons plus tard que parmi les enzymes pancréatiques, certaines sont à même d'attaquer la paroi des vaisseaux.

3) Les lymphatiques

1. — *Les voies lymphatiques extra-pancréatiques* sont bien connues. Les vaisseaux lymphatiques suivent de façon générale les vaisseaux sanguins et trouvent leur relai dans un certain nombre de ganglions de la chaîne splénique, des chaînes rétro- et sous-pyloriques, duodéno-pancréatiques antérieures et postérieures et même dans les ganglions de la chaîne hépatique. D'autres vaisseaux lymphatiques passent par les ganglions juxta-aortiques. De ces différents relais ganglionnaires, s'échappent un certain nombre de voies efférentes qui amènent la lymphe du pancréas en direction de la citerne de Pecquet. L'importance du réseau lymphatique péritonéal à proximité et à distance du pancréas explique, en-dehors même des phénomènes d'exsudation de la région rétro-péritonéale dans le péritoine, la présence de liquide riche en enzymes dans les pancréatites aiguës. Ce réseau contracte des anastomoses aussi bien avec les lymphatiques de la cavité pelvienne que ceux du médiastin ou du thorax (ROUVIERE) - (162) ce qui permet d'emblée d'imaginer une diffusion des enzymes par voie lymphatique même dans les régions très éloignées du pancréas (médiastin, côtes, fémurs). Cette diffusion trouve son origine soit dans l'oblitération des vaisseaux lymphatiques, entraînant un processus de dissémination rétrograde, soit dans une hyperpression règnant dans ce système. (Planche nº 2, Hors Texte).

2. — *Les lymphatiques intra-pancréatiques* ont été moins bien étudiés. Cependant, en 1881, HOGGAN (77) dans un travail bien documenté, montrait les connections étroites des lymphatiques intra-glandulaires avec les acinis, les vaisseaux sanguins et le tissu interstitiel. Au contact des cellules acineuses, le lymphatique débuterait par une sorte d'anse ou de cul de sac adhérent à la membrane de la cellule de l'acini. De là, il se jetterait dans le canal lymphatique principal de la glande qui aboutit à la citerne de Pecquet, ou encore atteindrait l'endothélium péritonéal au niveau du péritoine pancréatique avant de rejoindre également le canal

thoracique. Ainsi, du pancréas, quatre voies lymphatiques peuvent être anatomiquement individualisées (Planche n° 1, Hors Texte):

a) la voie directe du pancréas à la citerne de Pecquet;
b) la voie indirecte pancréato-péritonéale;
c) la voie péritonéale par les lymphatiques des différents séreuses;
d) la voie cholédocienne par les lymphatiques hépatiques.

C - LA SECRETION ENZYMATIQUE DU PANCREAS

Le suc pancréatique contient une dizaine d'enzymes parmi lesquelles les plus importantes sont l'amylase, la lipase et les protéases.

a) L'amylase :

Sa présence dans le sang fut notée pour la première fois par MAGENDIE en 1846 et WOHLGEMUTH (197), le premier, en 1908, signale l'élévation de l'amylase sanguine et urinaire au cours des pancréatites aiguës. Il s'agit d'un ferment dont le poids moléculaire est voisin de 45.000. Sa température optimale est à 37—40°, son Ph optimal à 6,9-7. De nombreuses techniques de dosage de cette enzyme ont été mises au point. Celle de WOHLGEMUTH fut utilisée dans ce travail; elle est actuellement remplacée par celle de VINCENT et SEGONZAC plus précise.

b) La lipase :

La lipase pancréatique est une estérase, enzyme hydrosoluble capable d'hydrolyser les esters du glycérol et des acides gras. Son Ph optimal est voisin de 7,0—8,0. La technique de détermination de la lipase que nous avons utilisée est celle de CHERRY et CRANDALL (32). D'autres méthodes et en particulier celle de TIETZ seraient plus spécifiques.

Le sérum normal ne contient pas de lipase à l'état normal. C'est du moins l'avis de CHERRY et CRANDALL (32) eux-mêmes et de ENGELBERG et ne serait mise en évidence qu'en cas d'obstruction pancréatique.

En cas de pancréatite aiguë, l'élévation de la lipasémie est plus tardive que celle de l'amylasémie, mais elle est plus durable. De nombreux auteurs sont de cet avis et parmi eux: BOCKUS (24), BOGOCH (25), COMFORT (37), CUMMINS (42), DREILING (46) et JANOWITZ (81), LAGERLOF (86) et RICHMANN (153).

c) Les protéases :

Le suc pancréatique renferme toute une gamme d'enzymes protéolytiques. Les plus importantes sont le *trypsinogène, le chymotrypsinogène* et les *procarboxypeptidases,* précurseurs inactifs des ferments actifs, la trypsine, le chymotrypsine et les carboxypepti-

dases. Le pancréas synthétise d'autres enzymes protéasiques et, parmi eux, l'élastase et la collagénase.

L'élastase, découverte en 1949 par J. BALO et I. BANGA (7), est une enzyme capable de provoquer la lyse des fibres élastiques des vaisseaux.

La collagénase provoque la libération au sein du tissu conjonctif de substances intervenant dans le mécanisme d'activation du trypsinogène en trypsine.

Les ferments tryptiques :

Le dosage de l'activité trypsique se heurte à de nombreuses difficultés d'ordre technique et d'interprétation.

— Certains auteurs comme BUTIN et GRAHAM, FLOCH et GROISSIER, MURRAY et SIEGELMANN, n'ont pas retrouvé de trypsine libre dans le sang de malades atteints de pancréatite aiguë.

— Ces résultats négatifs confirment l'hypothèse selon laquelle la trypsine serait neutralisée par un inhibiteur spécifique du sérum, hypothèse de CAMUS et GLEY en 1897, confirmée par NORTHROP(132) en 1922, puis par SHULMAN en 1952, JACOBSON en 1955.

— METAIS, en 1964, a élaboré une technique de détermination de l'activité antitrypsique. Même dans des cas de pancréatite aiguë, cet auteur a montré qu'il existait toujours des antitryptiques dans le sang et jamais de trypsine libre. L'activité antitryptique semble cependant diminuer dans l'accès de pancréatite aiguë.

— NARDI (121), de son côté, a mis au point une technique faisant appel à un substrat hydrolysé par la trypsine: le pourcentage du substrat en question établit un dosage indirect de la trypsine dans le sang. Cette méthode très intéressante n'est valable que si on considère la trypsine comme étant seule capable de provoquer l'hydrolyse du substrat en question (benzoïd l'arginine amide hydrochloride).

II. - MODALITES DE LA DIFFUSION DES ENZYMES THESES EN PRESENCE

Les rappels anatomiques que nous venons d'évoquer rendent très plausibles une dissémination de ces enzymes par simple diffusion locale, par voie sanguine et par le système lymphatique. L'importance respective que l'on accorde à ces différentes voies a suscité de nombreuses discussions que nous allons désormais rapporter.

A. - DISSEMINATION A PARTIR DE L'INTESTIN

Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une diffusion des enzymes pancréatiques déversées dans le duodénum par le canal de Wirsung.

— BEST et TAYLOR (18) envisagent ainsi la possibilité d'une résorption du liquide pancréatique par l'intestin.

— LOEPER, FICAI (97) voulant confirmer la réalité de cette voie canalaire, ligaturent le canal pancréatique du chien, et observent une chute du pouvoir amylolytique du sang.

En fait, cette conception ne semble guère logique, car dans les pancréatites aiguës, il ne semble pas se produire une hypersécrétion, ni une excrétion accrue du suc pancréatique.

B. - DISSEMINATION PERIPANCREATIQUE

1) Observations cliniques et expérimentales

— RIGBY (154) en 1923 notait l'existence d'enzymes pancréatiques dans le liquide péritonéal épanché au cours de pancréatites aiguës chez l'homme. Expérimentalement, il montrait que chez le chien, 2 heures après le début de la pancréatite aiguë, on retrouvait des enzymes à des taux élevés dans le liquide intra-péritonéal.

— McCUTCHEON et RACE (103), au cours de pancréatites aiguës réalisées chez le chien par injection de bile dans le canal pancréatique, décèlent dans le sérum des taux d'amylase et de lipase 5 à 6 fois supérieurs aux chiffres normaux. Dans la cavité péritonéale, ces mêmes enzymes existent à des taux 20 à 40 fois supérieurs.

— KEITH, ZOLLINGER et McCLEARY (82) de leur côté confirment ces résultats expérimentaux, puisque chez l'homme, ils notent que l'épanchement intra-péritonéal recueilli au cours de pancréatites aiguës est riche en enzymes.

— POPPER (145), dans 9 cas de pancréatites aiguës chez l'homme, note que les taux d'amylase s'échelonnent entre 256 et 8.000 U.W. dans le liquide péritonéal.

— BOWEN (28), dans les mêmes conditions, trouve des taux d'amylase atteignant 4.210 unités Somogyi dans le liquide péritonéal et 320 unités Somogyi dans le sang.

La fréquence des épanchements intra-péritonéaux riches en enzymes dans les pancréatites aiguës fait considérer par WARTER (191) et collaborateurs que la ponction péritonéale avec dosage des enzymes dans le liquide recueilli est un moyen sûr dans le diagnostic de cette affection.

2) Mécanisme de diffusion

Le mécanisme de cette diffusion loco-régionale paraît assez bien expliqué à l'heure actuelle.

Les travaux de A. BERNARD (11) ont tout particulièrement mis en évidence la nature même de ce mécanisme.

Six heures après avoir injecté de la trypsine sous la capsule du pancréas du chien, apparaît dans le péritoine un liquide sanglant, alors même que les lésions sont macroscopiquement importantes. De même, l'injection chez le lapin de trypsine dans la région rétro-péritonéale à la hauteur du rein droit provoque très rapidement des lésions locales graves se situant entre le diaphragme et la fosse iliaque du côté injecté.

Les études histologiques des lésions précédemment observées soulignent que la diffusion des enzymes se fait par l'intermédaire du tissu conjonctif: sous l'influence de la trypsine, le tissu conjonctif subit des modifications physico-chimiques qui augmentent sa perméabilité. Ainsi verrait s'accélérer une diffusion telle du suc pancréatique, qu'il serait à même d'agir à distance sur d'autres formations graisseuses et protéiques (acinis, fibres nerveuses, capillaires, capsules graisseuses, fibres musculaires).

De fait, on comprend qu'il puisse atteindre un certain nombre de secteurs :

1. — *l'espace rétro-péritonéal* avec en particulier, le rein, les surrénales et les chaînes sympathiques;

2. — *le médiastin postérieur par le hiatus diaphragmatique;*

3. — *la cavité péritonéale:* en-dehors de l'existence de l'épanchement riche en enzymes, les lésions disséminées sur l'intestin grêle, le colon, observées dans les laparotomies s'expliqueraient pour A. BERNARD (11) par la diffusion des enzymes dans le tissu conjonctivo-vasculaire que représentent les mésos.

Cette diffusion serait due à l'action des enzymes protéolytiques qui entraînent la lyse de la substance fondamentale du tissu conjonctif et provoque la libération d'histidine: cette dernière décarboxylée est immédiatement transformée en histamine. Par les modifications capillaires qu'elle détermine, l'histamine favoriserait la dissémination des enzymes dans la circulation générale. Tel est pour A. BERNARD le mécanisme qui préside à la dissémination des enzymes dans l'organisme au cours des pancréatites aiguës.

TURNER (178), dans un travail expérimental récent (1963), montre de son côté que les enzymes, au cours des pancréatites aiguës, font irruption dans la cavité péritonéale et sont ensuite résorbées par les lymphatiques péritonéaux. De là, elles gagnent le canal thoracique.

Ainsi, à cette voie de dissémination loco-régionale, se trouvent obligatoirement associées deux autres voies de diffusion, les voies sanguine et lymphatique, la première constituant éventuellement

le terrain propice aux deux autres. L'importance de cette diffusion locale ne saurait cependant être négligée, car elle est à l'origine de troubles sévères par action sur les éléments neuro-vasculaires rétro-péritonéaux.

C. - DISSEMINATION PAR VOIE SANGUINE

Dans nombre de pancréatites aiguës, l'augmentation du taux des enzymes dans la circulation générale n'est pas contestée. Seules sont discutées les modalités de la diffusion des enzymes par voie sanguine et l'importance relative que prend ce mode de dissémination par rapport à la diffusion qui se produit par voie lymphatique.

1) Certains pensent que la diffusion par voie sanguine prend le pas sur la diffusion par voie lymphatique

— *POPPER et NECHELESS (1940) — (146)*

5 à 10 minutes après le début de la pancréatite nécrotique déclenchée chez le chien par injection de bile dans le canal pancréatique, les taux d'amylase s'élèvent dans le sang. Au bout d'une demi-heure seulement, les taux s'accroissent dans le canal thoracique.

— *HOWARD et ses collaborateurs (1959) — (79)*

Voulant éliminer la possibilité d'une résorption des enzymes par le tractus digestif et le système lymphatique, ces auteurs ligaturent les canaux excréteurs du pancréas et les vaisseaux lymphatiques thoraciques. Pendant la première heure, le taux de l'amylase dans les vaisseaux fémoraux augmente de 100%, le taux de l'amylase dans la veine pancréatique de 500%. Il existe une concentration intermédiaire dans la veine porte.

— *EGDAHL (1958) — (56)*

Cet auteur fait, de son côté, des constatations légèrement différentes. Sur un matériel expérimental de 38 chiens avec intubation du canal thoracique chez 6 animaux seulement, il déclenche des pancréatites aiguës par injection de bile dans le canal pancréatique le plus volumineux. Il apparaît tout d'abord une augmentation du taux de l'amylase et de la lipase dans la veine pancréatique, puis, très rapidement, le taux des enzymes s'accroît dans le sang périphérique. Enfin, dans le canal thoracique, les taux d'amylase augmentent graduellement pour dépasser au bout d'une heure ceux décelés au même moment dans la veine pancréatique. Dans un cas sur 6 seulement, est observé un taux initial massif d'enzymes dans le canal thoracique dès le début de l'expérimentation. Au cours des heures suivantes, les taux lymphatiques diminuent, mais restent cependant supérieurs aux taux décelés dans la veine pancréatique.

2) Un certain nombre de notions semble bien établir la réalité d'une diffusion importante par voie sanguine

On n'admet plus, à l'heure actuelle, la théorie de CLERC (1902) (33) selon laquelle les enzymes passaient dans la circulation générale comme le produit d'une glande à sécrétion interne. Aucun fait clinique, histologique, physiopathologique ne permet d'accorder à cette théorie le moindre crédit.

Une diffusion des enzymes par voie portale faisant suite à la résorption de ces enzymes au niveau de l'intestin a été exclue à la suite des travaux de HOWARD (79) ligaturant les canaux pancréatiques chez le chien au cours des pancréatites aiguës.

Pour POPPER et NECHELESS (146), c'est directement par le système porte que cheminerait les enzymes. Ces deux chercheurs ont montré en effet qu'au cours des pancréatites aiguës réalisées chez le chien, les taux d'enzymes ne s'accroissaient dans le sang et la lymphe qu'après lever de l'obstruction de la veine porte.

EGDAHL (56) a d'ailleurs précisé le mécanisme de diffusion par le système porte. Après cathétérisme de la veine pancréatique, on voit apparaître dans le sang veineux en provenance du pancréas, immédiatement après le début de la pancréatite, des taux d'amylase et de lipase beaucoup plus élevés que dans le sang périphérique et dans la lymphe. Ultérieurement, le taux des enzymes apparaît comme plus élevé dans le système lymphatique que dans la veine pancréatique.

Des conclusions analogues ont été émises en 1963 par BOSSER, DUFFRENE et OUATTARA (26).

Ainsi :

- pour la plupart des auteurs, cette dissémination se fait directement à partir des vaisseaux pancréatiques rompus ou modifiés dans leur perméabilité.
- pour d'autres enfin, les enzymes libérées dans la cavité péritonéale et dans le tissu conjonctif péri-pancréatique pourraient également, de par leur action directe ou indirecte sur le système vasculaire, pénétrer dans la circulation générale.

D. - DISSEMINATION PAR LES VOIES LYMPHATIQUES

Un certain nombre d'auteurs, nous l'avons vu précédemment, considèrent qu'au cours des pancréatites aiguës, la diffusion des enzymes dans l'organisme se fait essentiellement par voie veineuse. Cependant, plusieurs arguments permettent de faire

jouer au système lymphatique un rôle non négligeable dans la diffusion des enzymes.

a) La lymphe contient des diastases pancréatiques

— ROSENSTEIN, en 1891, avait constaté la présence d'amylase dans la lymphe recueillie au niveau d'une fistule lymphatique observée à la jambe d'une jeune fille de 18 ans.

— FLOCK et BOLLMANN, en 1950, analysant l'activité amylasique de la lymphe notent une augmentation du taux de l'enzyme après un repas riche en graisses. (J. Biol. Chem. 1950 — 185-903).

— J. BIRO (19) et ses collaborateurs (1959) comparant les taux d'amylase dans la lymphe intestinale, le canal thoracique et le sang, estiment que les taux d'enzymes dans le sang sont fonction de ceux retrouvés dans la lymphe.

Ainsi, la présence d'amylase dans la lymphe ne fait aucun doute, même à l'état normal, mais il convenait de vérifier les variations des taux d'enzymes pancréatiques dans le système lymphatique au cours des pancréatites aiguës.

b) Augmentation du taux des diastases dans le canal thoracique au cours des pancréatites aiguës expérimentales

Les expériences précédemment citées de EGDAHL (56), HOWARD (79), POPPER et NECHELESS (146) soulignent déjà l'augmentation parfois massive du taux des enzymes pancréatiques dans la lymphe, soit dès le début, soit souvent après un certain temps d'évolution des pancréatites aiguës.

BOSSER, DUFFRENE et OUATTARA (1963) — (26) ont fait des constatations analogues. Ils précisent par ailleurs que le débit lymphatique augmente dans de notables proportions au cours de l'évolution des pancréatites aiguës. (Ce débit passe de 1 ml/heure à 25 ml en 30 minutes entre 3 h. 20 et 3 h. 50, après le début de l'expérimentation). Le débit lymphatique augmente de 50 fois, alors que le taux de l'amylase passe de 4.600 à 17.280 U. Somogyi. En d'autres termes, il existe une augmentation quantitative et qualitative des taux d'amylase lymphatique.

c) Présence d'enzymes dans la circulation générale après blocage de la circulation de retour du pancréas

MONTALDO (115), en 1954, a bien montré que le blocage de la circulation générale de retour du pancréas chez le chien par ligature des veines gastroduodénales, pancréatico-duodénales gauches et des rameaux pancréatiques de la veine splénique n'empêchait pas l'élévation du taux d'amylase dans le sang dans les deux à trois jours qui suivaient la ligature du canal de Wirsung.

Ainsi, malgré les ligatures des veines du pancréas, les enzymes ont vu leur taux s'accroître dans le système vasculaire par le biais des vaisseaux lymphatiques.

d) Données anatomo-histologiques montrant l'existence de voies lymphatiques

Les travaux de HOGGAN (1881) confirmés par ceux de EKHOLM et EDLUND (1959) — (57) ainsi que les recherches de MONTALDO ont mis en évidence trois voies lymphatiques essentielles. (Planche n° 1).

— *La voie directe du pancréas à la citerne de Pecquet*

Ce réseau décrit par HOGGAN met directement en relation la cellule acineuse avec la voie lymphatique par le système des lymphatiques intra-parenchymateux qui se ramifient jusqu'au niveau de l'acinus. Il s'agit d'une voie directe du pancréas à la citerne de Pecquet.

— *Le grand circuit lymphatique péritonéal (MONTALDO)*

Les enzymes libérées à partir de la glande inondent le péritoine et sont ensuite résorbées par les vaisseaux lymphatiques des feuillets péritonéaux pour être collectées dans le canal thoracique. C'est la voie péritonéale classique.

— *Le petit circuit lymphatique (MONTALDO)*

Il comprend les lymphatiques glandulaires d'origine qui aboutissent également au canal thoracique, mais indirectement par les ganglions paramésentériques en passant par le péritoine pré-pancréatique. Nous appelons cette voie, la voie indirecte pancréato-péritonéale.

e) Données expérimentales prouvant la réalité de la diffusion lymphatique des enzymes pancréatiques

— *en ce qui concerne le grand circuit péritonéal:* Son rôle semble corroborer par plusieurs auteurs :

— les données de BOSSER, DUFFRENE et OUATTARA (26) montrent en effet que dans le canal thoracique le taux d'enzymes est sensiblement analogue à celui retrouvé dans la cavité péritonéale.

— Par ailleurs, PERRY (139) en 1957, a bien insisté sur le rôle du système lymphatique dans la dissémination de la lipase chez le rat. En injectant une solution contenant 6 ml de pancréatine à 4% et 1 ml de graphite commerciale finement pulvérisée dans la cavité péritonéale, il observe, après 24 heures, que les canaux lymphatiques sont dessinés par un fin tracé gris. Ce tracé est visible, non seulement dans la cavité péritonéale, mais encore dans le thorax: à ce niveau, en effet, les canaux lymphatiques, les ganglions sternaux et médiastinaux sont opacifiés. Des taches de nécrose sont également visibles, aussi bien dans la cavité périto-

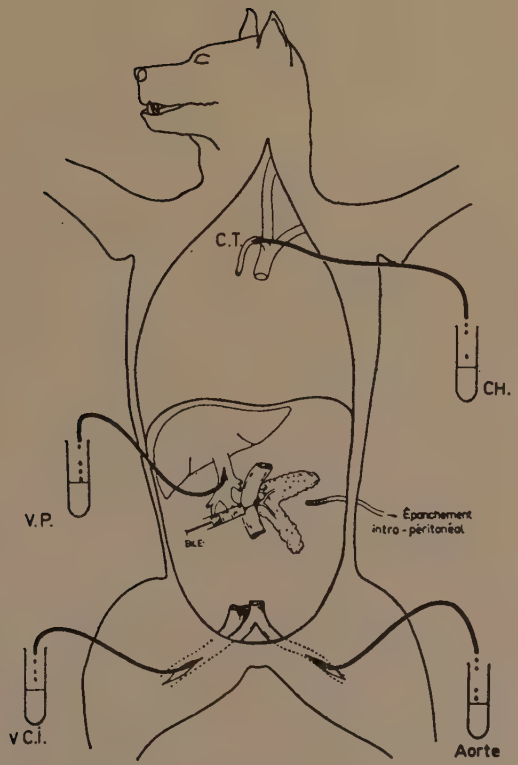

Figure 1

Pancréatites aiguës expérimentales: schéma de la méthode expérimentale.

C. T.	Canal thoracique
CH.	Chyle
V. P.	Veine Porte
V. C. I.	Veine Cave Inférieure.

néale que dans le thorax. L'examen histologique montre qu'elles se trouvent précisément situées sur le trajet des vaisseaux lymphatiques. Ces résultats expérimentaux ont trouvé une application pratique dans les pancréatites aiguës chez l'homme, puisque chez un malade décédé de cette affection, l'autopsie pratiquée par cet auteur a permis d'établir une correspondance exacte entre les lésions de nécrose et la disposition des lymphatiques.

— HIGGINS et GRAHAM (76) firent de leur côté des constatations analogues chez le chien.

— *En ce qui concerne le petit circuit lymphatique:* Son rôle est mis en lumière par un certain nombre d'observations.

— En 1962, DUPREZ (51) a montré que l'injection de patent blue introduit dans le canal pancréatique principal entraînait dans les 10 à 15 minutes une opacification des lymphatiques émergeant du pancréas et même du canal thoracique disséqué au cou. Les modalités selon lesquelles les enzymes peuvent s'échapper des voies pancréatiques ont été même précisées :

— En 1958 déjà, EGDAHL (56) avait montré que l'encre de Chine injectée dans les canaux pancréatiques chez le chien passait de la lumière de l'acini dans le tissu interstitiel en se frayant un chemin entre les cellules acineuses.

— Ces constatations furent confirmées par DUPREZ (51) en 1962. Cet auteur insiste, qu'en aucun point, il n'existe de rupture des canaux excréteurs dans les pancréatites aiguës qu'il a déclenchées après injection dans le canal pancréatique d'une suspension d'encre de Chine dans du sérum physiologique. Le passage des enzymes se ferait donc entre les cellules acineuses vers le tissu interstitiel, puis le système lymphatique glandulaire.

Tous ces travaux montrent l'importance en pathologie pancréatique du système lymphatique dont le rôle sera précisé par les données cliniques et expérimentales que nous apportons.

III. - TRAVAUX PERSONNELS

Ces travaux reposent sur une étude expérimentale chez le chien effectuée sur 170 animaux et sur l'analyse clinique de 37 cas de pancréatites aiguës dûment authentifiées par une intervention chirurgicale ou un examen nécropsique. Nous envisagerons successivement les renseignements que livrent respectivement les études expérimentales et cliniques sur la diffusion des enzymes dans l'organisme au cours des pancréatites aiguës.

A - TRAVAUX EXPERIMENTAUX

Nous nous sommes efforcés de préciser le rôle respectif du système vasculaire et du système lymphatique dans la diffusion des enzymes dans l'organisme au cours des pancréatites aiguës, traitées ou non.

1) Méthode expérimentale :

a) Technique chirurgicale

Sous anesthésie générale (Nembutal intraveineux) et intubation trachéale avec oxygénation en circuit ouvert, des chiens de 20 Kgs environ subissent une laparotomie (Fig. 1).

Le plus gros des canaux pancréatiques isolé est ouvert à son entrée dans le duodénum, de façon à pouvoir y injecter sous pression 10 ml de bile préalablement prélevée dans la vésicule biliaire. Après l'injection de la bile, le canal pancréatique principal est systématiquement ligaturé. Chez quelques chiens témoins du sérum physiologique fut injecté dans les mêmes conditions à la place de la bile.

Par l'intermédiaire d'une des branches d'origine de la veine porte, un tube de polythène est introduit dans ce vaisseau. De même, par la veine femorale disséquée à la racine de la cuisse, la veine cave inférieure est cathétérisée.

Enfin, le canal thoracique est disséqué au cou. Il est isolé et intubé par un tube de polythène.

Immédiatement après injection de la bile dans le canal pancréatique, le pancréas prend d'emblée une coloration jaune verdâtre et s'oedématie. La pancréatite aiguë est déclenchée immédiatement avec l'injection canalaire.

Des prélèvement sont alors effectués régulièrement dans le canal thoracique, la veine cave inférieure et la veine porte. Par ailleurs, des prélèvements sont également effectués par l'intermédiaire d'un polythène laissé en place au contact de la glande au cours de l'intervention. Le premier prélèvement se situe vers la troisième minute après le début de l'injection et les suivants de 3 minutes en 3 minutes jusqu'à la 15e minute, puis de quart d'heure en quart d'heure jusqu'à la première heure, puis d'heure en heure jusqu'à la 8e heure. Des prélèvements ont été effectués chez quelques animaux seulement jusqu'à la 48e heure.

Dix animaux ne subirent aucun traitement et furent utilisés pour l'étude de la diffusion des enzymes. Les autres ont fait l'objet de traitements divers dont on étudiera la répercussion sur les taux d'enzymes libérées.

b) Contrôles autopsiques :

Tous les animaux ont fait l'objet d'un contrôle nécropsique, soit qu'ils soient morts dans un délai rapide après le début de la pancréatite aiguë, soit que survivants, ils aient été sacrifiés pour des études macroscopiques et histologiques. Le pancréas a été prélevé avec le duodénum adjacent. Une étude histologique de la tête, du corps et de la queue a été effectuée. L'examen de la cavité péritonéale était systématique. Le thorax a été chaque fois contrôlé à la recherche d'épanchement péricardique ou pleural.

c) Technique de dosage des diastases pancréatiques :

— En ce qui concerne l'amylase, nous avons utilisé la méthode de WOHLGEMUTH. Le taux normal chez le chien se situe entre 32 U.W. et 128 U.W.

— En ce qui concerne la lipase, nous avons employé la méthode de CHERRY et CRANDALL. Normalement, l'activité lipasique se situe entre 0,1 à 0,5 ml/N/Na OH/ml de sérum chez le chien.

Nous n'avons pas pratiqué de dosage de l'activité tryptique au cours de cette étude.

Ainsi, par ces expérimentations, nous avons créé des pancréatites aiguës graves, hémorragiques et nécrosantes. La méthode n'a rien d'original, puisque Cl. BERNARD déjà, puis OPIE (134) l'utilisaient. Nous insistons sur le fait que contrairement à d'autres auteurs, nous avons injecté la bile sous forte pression et réalisé ainsi des pancréatites rapidement mortelles à l'opposé de celles obtenues par MALLET-GUY par exemple dans un travail relativement récent (1961) — (109).

2) Résultats expérimentaux :

Après injection de bile dans le canal pancréatique, tous les animaux non traités sont morts dans un délai de 36 heures. Nous envisagerons successivement l'étude du taux des diastases dans le sang, dans le canal thoracique, dans la cavité péritonéale et dans les autres séreuses de l'organisme.

a) Diffusion des enzymes dans le sang

Au cours des pancréatites aiguës gravissimes que nous avons déclenchées, il existe une augmentation du taux de l'amylase et de la lipase dans la circulation générale.

Nous retiendrons :

— que les taux observés sont relativement faibles. Cette constatation correspond à la gravité des pancréatites aiguës déclenchées. Un pancréas détruit ou inhibé fonctionnellement ne paraît pas très apte à produire des enzymes.

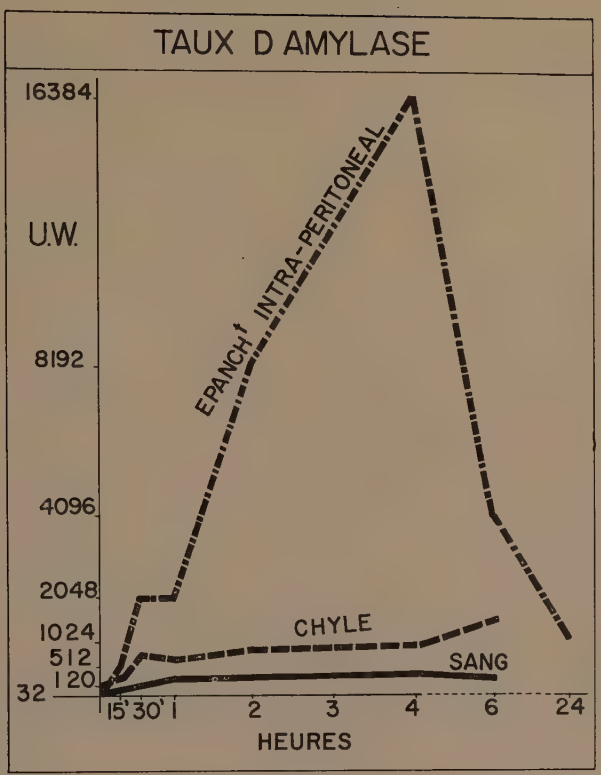

Figure 3

Pancréatites aiguës expérimentales. Variation des taux d'amylase dans le sang, le chyle et l'épanchement intra-péritonéal dans les 24 premières heures de la pancréatite aiguë expérimentale. (Courbe moyenne établie à partir de 10 observations).

LIPASE

Unités / ML

Méthode de CHERRY et CRANDALL

chien n°	Veine Porte						
	0	15 m	30 m	1 h	2 h	4 h	6 h
701	0,3	1,0	1,0	—	0,6	0,5	0,6
702	0,5	0,5	0,3	0,4	0,9	—	—
703	0,4	1,5	1,0	1,6	1,7	2,8	—
706	0,2	1,9	1,7	1,4	0,6	0,7	—
	Veine cave inférieure						
	0	15 m	30 m	1 h	2 h	4 h	6 h
701	0,3	1,0	—	0,4	—	0,5	—
702	0,6	0,4	0,5	0,5	0,8	—	—
703	0,4	1,8	1,8	1,8	1,5	2,7	—
706	0,2	2,0	1,6	1,4	0,9	0,8	0,6

Tableau B :
Etude comparative des taux de lipase dans la veine porte et la veine cave au cours des 6 premières heures des pancréatites aiguës expérimentales.

— que les variations des taux d'amylase sont sensiblement parallèles aux variations des taux de lipase pendant les premières heures de la pancréatite aiguë. Cette observation s'applique aussi bien aux dosages effectués dans la veine cave inférieure que dans la veine porte.

La similitude entre les variations du taux d'enzymes, que régulièrement nous avons observée dans la veine cave inférieure et la veine porte, nous a fait ultérieurement étudier les taux d'enzymes dans la veine cave seule grâce au cathéter introduit par la veine fémorale.

— *Diffusion de l'amylase*

C'est seulement à la neuvième minute (Figure 2) après le début de la pancréatite qu'est noté l'accroissement du taux de l'amylase dans le sang. Les chiffres sont variables d'un animal à l'autre, mais le phénomène a été constamment retrouvé. Après la 9e minute, les taux d'amylase s'élèvent régulièrement jusque vers la 4e heure, puis les taux commencent à baisser (Figure 3).

AMYLASE SANG U/W

chien n°	0	15 m	30 m	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h
715	128	128	512	512	512	512	512	512
729	64	64	128	128	128	128	128	256
733	128	128	128	128	—	—	—	—
741	128	128	128	128	128	256	128	—
742	64	128	128	256	—	256	256	256
762	64	—	512	128	—	256	256	256

Tableau C :
Résultats des dosages de l'amylasémie au cours des premières heures de la pancréatite aiguë

Cette notion ressort des moyennes qui furent établies sur 10 chiens, alors que dans quelques cas individuels des valeurs maxima ont pu être notées dès la première heure. (Tableau C).

— *Diffusion de la lipase*

Des résultats analogues ont été observés (Tableau D). C'est entre la 9e et la 15e minute après le début de la pancréatite aiguë

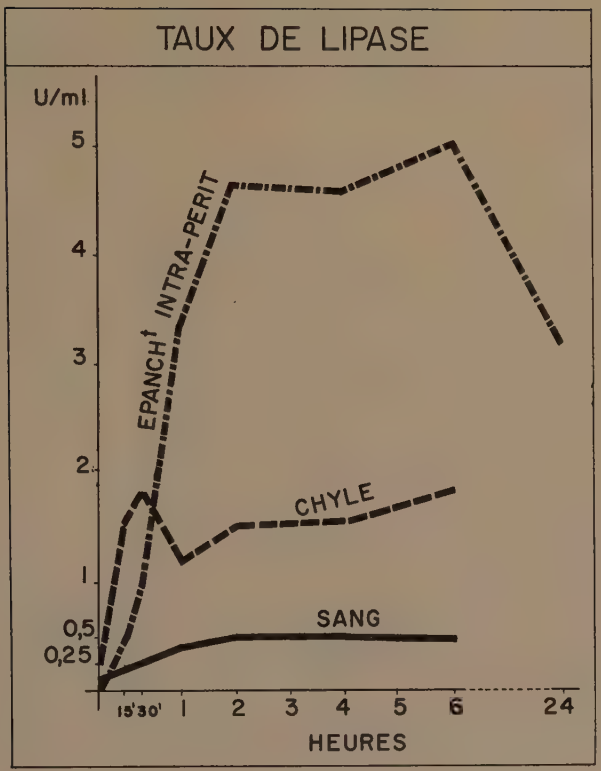

Figure 4

Pancréatites aiguës expérimentales. Variation des taux de lipase dans le sang, le chyle et l'épanchement intra-péritonéal au cours des 24 premières heures de la pancréatite aiguë expérimentale.
(Courbe moyenne établie à partir de 10 observations).

que s'élèvent les taux de la lipase dans le sang. De même, il est intéressant de noter, contrairement à ce que l'on a observé avec l'amylase, que si les taux de lipasémie maxima se trouvent situés vers la première heure chez les animaux où le canal thoracique a été interrompu, ils se trouvent fixés aux environs de la 4e heure chez les chiens chez lesquels le canal thoracique est fonctionnel. (Figure 4).

LIPASE SANG U/ML

chien n°								
	0	15 m	30 m	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h
715	0	—	0,2	0,4	0,6	0,4	0,5	0,4
729	0,2	0,2	0,2	0,5	0,2	0,7	0,4	0,3
733	0,2	—	0,2	0,5	0,5	0,5	0,6	—
741	0,2	0,3	0,5	0,4	0,3	0,2	0,3	—
742	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	—
762	0,2	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0	0,8	—

Tableau D :

Résultats des dosages de la lipasémie au cours des premières heures de la pancréatite aiguë

b) Diffusion des enzymes dans le canal thoracique

— *Diffusion de l'amylase :*

L'augmentation des taux d'amylase est décelable dans la lymphe du canal thoracique beaucoup plus précocement que dans le sérum, puisque déjà trois minutes après injection de bile dans le canal pancréatique, les taux d'amylase atteignent 256 U.W.; huit minutes après le début de la pancréatite, ils atteignent 512 U.W.

(Figure 2). Certes, là encore, il existe de nombreuses variations individuelles, mais les notions que nous rapportons correspondent à la majorité de nos observations. Nous avons noté dans la plupart des cas une chute des taux de l'amylase dans le chyle vers

chien n°	Amylase chyle U.W.						
	0	15 m	30 m	1 h	2 h	4 h	6 h
715	256	1024	1024	1024	1024	1024	1024
729	64	64	64	128	512	—	—
733	64	256	1024	1024	4096	2048	4096
741	64	128	256	512	1024	1024	1024
762	128	256	512	512	512	512	—
764	256	256	—	—	—	1024	1024
765	128	—	—	128	256	1024	512
770	64	256	1024	2048	1024	1024	2048
	Lipase chyle U/ML						
715	0,7	2,7	1,3	1,8	0,8	1,8	1,1
729	0,2	0,2	0,7	0,6	1,2	—	—
733	0,2	0,3	2,0	2,0	2,0	2,4	3,2
741	0,4	2,8	3,7	3,5	3,0	4,4	4,4
742	0,2	0,2	0,3	0,3	0,5	0,5	1,3
762	0,2	0,2	0,6	0,6	0,5	0,5	—
764	0,2	—	—	0,8	1,0	0,5	0,7
765	0,2	—	—	0,3	0,3	0,8	1,2
770	0,2	—	4,4	1,4	2,8	2,2	1,3

Tableau E :
Résultats des dosages de l'amylase et de la lipase dans le chyle au cours des premières heures de la pancréatite aiguë.

la fin de la première heure de la pancréatite aiguë. On observe ensuite de nouvelles élévations jusque vers la 6e heure, après quoi le taux de l'amylase dans le chyle diminue. D'une façon générale, et en-dehors des différences que nous venons de rapporter, les taux d'amylase dans le chyle sont presque systématiquement doubles ou triples de ceux observés au même moment dans le torrent circulatoire. (Tableau E).

— *Diffusion de la lipase :*

A quelques nuances près, les variations des taux de lipase dans le canal thoracique sont parallèles aux variations des taux d'amylase. Deux à trois minutes après le début de la pancréatite apparaissent dans la lymphe des taux de 0,7 U/ML. Très rapidement, ces taux s'accroissent pour atteindre des valeurs de 1,5 U/ML vers la 15e minute et 1,8 vers la 30e minute. (Figure 4).

On observe alors une chute des taux de lipase à 1,2 U/ML vers la première heure; ultérieurement, les taux de lipase remontent jusque vers la 7e ou 8e heure. A ce moment-là, ils commencent à décroître. Les taux de lipase dans le chyle sont, d'une façon générale, 2 à 3 fois plus élevés que dans le sang.

c) Diffusion des enzymes dans la cavité péritonéale

Un épanchement péritonéal riche en enzyme est observé rapidement après injection de bile dans le canal pancréatique. Par des observations systématiques, nous avons pu noter vers la 15e minute que le liquide séro-hématique prélevé à proximité du pancréas contenait des enzymes. Le pancréas lui-même apparaît comme extrêmement oedématié, verdâtre et déjà des suffusions hémorragiques sont disséminées sur la glande ou à son pourtour immédiat.

— *Diffusion de l'amylase*

15 minutes après le début de la pancréatite, les taux d'amylase dans la cavité péritonéale sont déjà notables. A la 30e minute, les taux atteignent 2048 U.W., 8192 U.W. à la 2e heure et 16.384 U.W. à la 4e heure (Figure 2). Rapidement ensuite, apparaît une chute des taux d'amylase qui, à la 24e heure, avoisinent 1.024 U.W.

Il s'agit là de valeurs moyennes, mais nombreux sont les cas où, à la 4e heure, les taux d'amylase décelés dans le liquide intrapéritonéal parviennent aux alentours de 100.000 U.W. Il est inté-

ressant de noter que c'est à partir de la 4e heure également que les taux d'amylase amorcent dans le sérum leur courbe descendante (Figure 3). Les taux d'amylase dans le chyle restent toujours inférieurs à ceux que l'on observe dans la cavité péritonéale.

On se souviendra, dans l'interprétation des résultats, que l'élévation des taux d'amylase dans le chyle après une chute passagère dans la 1ère heure, semble correspondre à l'élévation brutale des taux d'amylase dans la cavité péritonéale. De même, c'est à partir de la 4e heure que l'amylase sanguine diminue en même temps que l'on observe une chute importante de l'amylase dans la cavité péritonéale.

— *Diffusion de la lipase*

Des remarques analogues à celles faites à propos des variations des taux d'amylase dans la cavité péritonéale sont valables pour les variations des taux de lipase. C'est à la 15e minute environ qu'est notée la présence de lipase dans le liquide séro-hématique qui baigne le pancréas. Très rapidement, les taux augmentent, puisqu'ils atteignent 1 U/ML à la 15e minute, 3,25 U/ML à la 1ère heure, et 4,75 U/ML à la 2e heure. (Figure 4).

Cependant, un certain nombre de différences méritent d'être notées :

— Contrairement à ce que l'on observe pour l'amylase, au cours des 30 premières minutes de la pancréatite aiguë, c'est dans le chyle et non pas dans l'épanchement intra-péritonéal que les taux de lipase sont les plus élevés. Cette observation semble exprimer un passage direct de la lipase du pancréas vers les canaux lymphatiques et le canal thoracique. Comme un tel phénomène n'a pas été observé avec l'amylase, on peut se demander si la lipase ne diffuserait pas de façon préférentielle dans les voies lymphatiques (PERRY) (139), alors que l'amylase pourrait être absorbée à la fois par le système vasculaire, le péritoine et le système lymphatique.

— Par ailleurs, le maximum des taux de lipase dans la cavité péritonéale se situe vers la 6e heure et non pas à la 4e heure, comme ceci se produit avec l'amylase. Nous rappelons pour mémoire que les taux de lipase dans le chyle s'accroissent également jusqu'à la 6e heure.

d) Diffusion des enzymes dans la plèvre

Dans 1/3 des cas environ, il se produit, au cours des pancréatites aiguës réalisées chez le chien, un épanchement dans la cavité pleurale gauche en général. Ces épanchements sont d'abondance variable, en général de 50 à 150 ml.

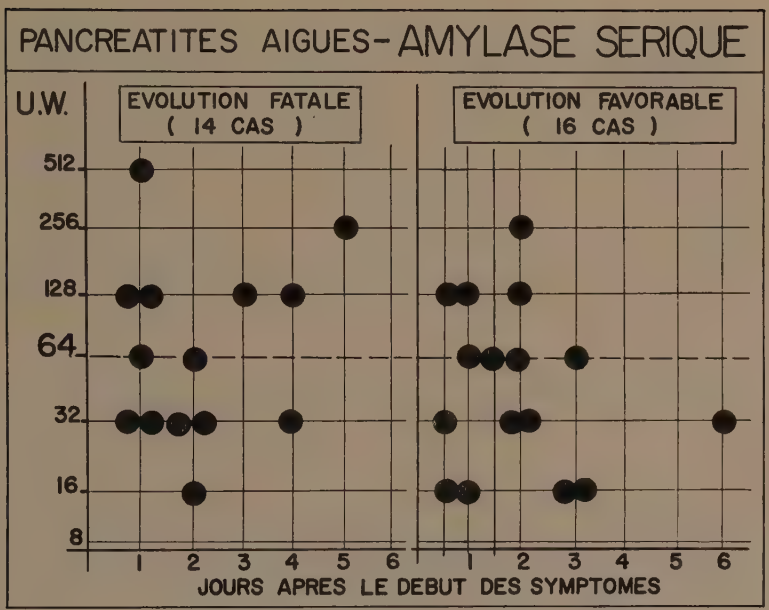

Figure 5

Trente cas de pancréatités aiguës humaines.
Taux maxima d'amylasémie enregistrés au cours
des premiers jours de la pancréatite.

Il est intéressant de noter que les taux d'amylase décelés dans les épanchements se situent aux environs de 2048 U.W., alors que dans le sang, ils se trouvent à des chiffres inférieurs de 128 à 256 U.W.

Dans la cavité péritonéale, les taux d'amylase sont supérieurs à ceux retrouvés dans la cavité pleurale. Tout se passe donc comme si les taux d'enzymes décelés dans la plèvre étaient analogues à ceux retrouvés dans le canal thoracique.

B - ETUDE CLINIQUE

Notre étude clinique comporte l'analyse de 37 observations de pancréatites aiguës recueillies dans le service de notre Maître, le Professeur A. G. WEISS. Dans tous les cas, le diagnostic a été confirmé ou vérifié, soit par laparotomie, soit à l'autopsie. Nous nous proposons d'étudier à propos de ces observations, les modalités de la diffusion des enzymes dans la circulation générale, la cavité péritonéale et dans différentes séreuses, telles que la plèvre ou la cavité arachnoïdienne. Nos malades ont été divisés en deux groupes, l'un de 19 cas où l'évolution fut favorable, l'autre de 18 cas où l'évolution fut fatale.

1) Diffusion des enzymes dans la circulation générale

a) Diffusion de l'amylase

Les résultats sont exprimés dans un tableau (Figure 5) où ont été figurés les taux d'amylase les plus élevés observés au cours de l'évolution de la pancréatite aiguë. Le fait d'avoir noté une amylasémie élevée au 4e jour par exemple, signifie que c'est au 4e jour que l'amylasémie fut maxima, les chiffres inférieurs observés préalablement n'étant pas mentionnés.

Il ressort de l'étude du tableau :

- qu'un certain nombre de pancréatites aiguës à évolution fatale ou favorable peuvent très bien évoluer avec un taux normal d'amylasémie;
- inversement, un taux d'amylase élevé n'a aucune signification pronostique, puisque des chiffres analogues ont été observés aussi bien dans le groupe à évolution fatale que dans le groupe à évolution favorable;
- dans 1/3 des cas (10 cas sur 30), on peut compter sur une élévation du taux de l'amylasémie pour orienter le diagnostic vers celui d'une pancréatite aiguë au cours d'un syndrome abdominal aigu. C'est dire la valeur limitée du dosage des enzymes sériques pour le diagnostic de pancréatite aiguë.

b) Diffusion de la lipase

Le dosage de la lipase dans le sang n'a été effectué que chez 4 de nos malades. Du Tableau F, où les résultats sont mentionnés en comparaison des taux d'amylase dans le sang et dans les urines, il ressort qu'il se produit une variation analogue des taux de ces enzymes.

N° observ.	Amylasurie	Lipasémie	Amylasémie
27	32	0,5	256
11	16	0,6	32
3	256	3,9	2048
7	64	0,2	1024

Tableau F :
Valeurs comparatives des taux de l'amylasémie
et de la lipasémie chez 4 malades atteints de pancréatite aiguë.

2) Dissémination des enzymes dans le thorax

a) dans la plèvre

— Nous disposons de 9 observations d'épanchements pleuraux consécutifs à des pancréatites aiguës.

— Cependant, l'analyse détaillée de nos observations nous fait retenir 2 cas seulement rentrant dans le cadre des problèmes que nous envisageons. Dans les 7 autres cas, l'épanchement pleural semble plutôt en rapport avec le développement d'un pseudo-kyste.

— Dans les deux observations qui nous intéressent, les épanchements pleuraux se sont produits dès le début de la pancréatite aiguë. Ils ont été ponctionnés. Le Tableau G nous montre les résultats du dosage de l'amylase dans le sang, les urines et le liquide pleural chez ces deux malades.

Il ressort de ces observations que les taux d'amylase ne sont pas identiques dans le sang et dans le liquide pleural. Dans ce dernier, les taux d'amylase sont plus élevés que dans le sang.

— Ainsi, les épanchements dans les pancréatites aiguës ne semblent pas liés à une dissémination des enzymes dans la plèvre par le système circulatoire. Une origine lymphatique paraît d'autant plus probable qu'elle correspond aux observations que nous avons pu faire chez le chien, où les taux d'enzymes dans la lymphe et les épanchements pleuraux étaient très voisins.

Malade	Amylase sang	Amylase urine	Amylase plèvre
AD... Joseph	256	256	2048
VOE... Mad.	16	16	128

Tableau G :
Valeurs comparatives des taux d'amylase dans le sang, la plèvre et les urines.

b) dans le péricarde

— Chez un de nos malades décédé au 3e jour de l'évolution d'une pancréatite aiguë et chez lequel l'autopsie a été pratiquée immédiatement, les taux d'amylase étaient respectivement de 32 U.W. dans le sang, de 2048 U.W. dans la cavité péritonéale et de 512 U.W. aussi bien dans la cavité pleurale que péricardique.

— Ainsi, il semble bien que les taux d'enzymes dans le liquide d'épanchement pleural comme dans le péricarde ne soient pas liés à une diffusion directe des enzymes de la cavité péritonéale à l'étage sus-diaphragmatique. Nous retrouvons dans cette observation, comme nous l'avions déjà remarqué chez le chien, des taux d'enzymes identiques dans la plèvre et le péricarde. Nous pensons qu'il s'agit vraisemblablement d'un mode de diffusion des enzymes par le système lymphatique du médiastin (planche n° 2 Hors Texte).

3) Dissémination des enzymes au niveau de l'abdomen

a) Dissémination dans l'espace rétro-péritonéal

— Nous avons été frappé à l'autopsie pratiquée immédiatement après le décès de pancréatite aiguë grave, par la découverte d'é-

panchement sanguin et séreux rétro-péritonéaux diffusant largement, jusqu'au diaphragme et jusque dans la cavité pelvienne.

— Dans 3 cas, les loges rénales et les pédicules rénaux étaient également fortement oedématiés. Nous n'avons pas dosé les enzymes à ce niveau, mais il est à noter que la saponification de l'hématome rétro-péritonéal observée dans nos 3 cas ne pouvait être liée qu'à l'action de la lipase pancréatique.

— Cette simple observation paraît suffisante pour estimer l'importance de la libération des enzymes dans la région rétro-péritonéale. Tous ces faits prennent une grande valeur quand on connaît l'action nocive des enzymes pancréatiques libérées au niveau du système nerveux sympathique au pourtour de l'aorte et de ses branches.

b) Dissémination dans la cavité péritonéale

— Effondrant le péritoine en avant de la glande pancréatique ou libérées par les lymphatiques péritonéaux, les enzymes se ré-

Observ. n°	Jours après le début des sympt.	Péritoine		Sang	
		Amylase U/W	Lipase U/ML	Amylase U/W	Lipase U/ML
1	1	1024			
2	2	256		32	
3	1	1024		32	
	2	256		32	
	4	16		16	
	5	32	0,5	16	
	7	64	0,7	16	0,6
7	4	256	2,1	256	0,2
11	12	512		256	3,9

Tableau H :
Résultats des dosages enzymatiques dans la cavité péritonéale et la circulation sanguine
dans les premiers jours de la pancréatite aiguë chez l'homme.

pandent dans la cavité péritonéale où un épanchement d'abondance variable est systématiquement observé dans les pancréatites tant soit peu sévères.

— L'apparition des enzymes dans la cavité péritonéale suit très rapidement le début de la pancréatite. Au cours des interventions chirurgicales, dont certaines furent pratiquées dans les premières 24 ou 48 heures, nous avons noté une élévation importante du taux d'amylase et de lipase péritonéal. Ces taux sont en général plus élevés que dans le sang, comme il ressort du Tableau H.

— Les chiffres observés chez l'homme sont moins élevés que ceux décelés chez le chien au cours de notre expérimentation. Ceci résulte du fait que nous n'avons jamais analysé chez l'homme le liquide d'épanchement péritonéal au cours des premières huit heures des pancréatites aiguës.

— On se souviendra que vers la 4e heure, chez le chien les taux sont les plus élevés. Ils s'abaissent ensuite rapidement. Chez l'homme, vers le 3e jour, nous avons pu observer un retour pratiquement à la normale du taux des enzymes dans la cavité péritonéale, dans un cas où une fistule pancréatique s'était déclarée.

— Nous avons noté, dans les quelques cas où le dosage de l'amylase et de la lipase a été effectué à la fois dans le péritoine et dans le sang, une évolution parallèle de l'évolution du taux de ces deux enzymes.

Il existe cependant une discordance dans l'observation n° 7 où le taux de lipase est élevé dans la cavité péritonéale, mais très bas dans le sang et dans la cavité péritonéale, alors que dans le sang et dans la cavité péritonéale les taux d'amylase sont identiques. Quand on sait le rôle que peut jouer le système lymphatique dans la dissémination des enzymes, lorsque l'on sait aussi que la diffusion des enzymes dans le péritoine peut se faire également par le système lymphatique, on comprend cette dissociation. C'est peut-être par le système lymphatique davantage que par le système vasculaire que dissémine la lipase au cours des pancréatites aiguës.

— Ainsi, étant donné la disséminaton rapide des enzymes dans la cavité péritonéale au cours des pancréatites aiguës, la ponction abdominale exploratrice avec dosage des enzymes dans le liquide recueilli, pourrait permettre un diagnostic de certitude de l'affection pancréatique (WARTER) — (191).

4) Dissémination des enzymes dans les voies biliaires

1. — En cours d'intervention pour un syndrome abdominal aigu évoquant ou non d'une façon indiscutable la pancréatite aiguë, nous avons été amené à prélever de la bile dans la vésicule et le cholédoque chez un certain nombre de malades.

2. — Nous avons observé chez un malade opéré dans les premières 24 heures de l'affection, un taux d'amylase de 8192 U.W. Deux jours après, la bile recueillie par l'intermédiaire d'un drain de Kehr ne contenait plus que 16 U.W. d'amylase. Dans d'autres cas, au moment de l'intervention, les chiffres étaient normaux.

Cette observation montre la possibilité pour le suc pancréatique de refluer dans les voies biliaires, bien au-dessus de la jonction Wirsungo-cholédocienne.

3. — Que la présence des sucs pancréatiques dans le cholédoque ou la vésicule biliaire soit due à une disposition anatomique particulière du sphincter d'Oddi ou encore à un trouble fonctionnel jouant à son niveau, il n'en reste pas moins que les voies biliaires peuvent constituer une voie de dissémination des enzymes. Un spasme ou un obstacle dans la région papillaire, tout en déterminant un passage des éléments de la bile dans le sang, peut, par un mécanisme analogue, permettre aux enzymes de se déverser dans la circulation générale.

4. — L'injection expérimentale de suc pancréatique dans le cholédoque sectionné à son extrémité distale s'accompagne d'une augmentation du taux des enzymes pancréatiques dans le sang. Il est possible que cette diffusion se fasse par le système lymphatique du foie (planche n° 1 Hors Texte).

5. — En ce qui concerne la lipase, les variations du taux de cette enzyme dans la bile sont parallèles à celles de l'amylase (1,6 U/ML à 3,6 U/ML).

5) Dissémination des enzymes dans le liquide céphalo-rachidien

Au moment du décès d'un malade atteint de pancréatite aiguë, dans un tableau de pancréatite aiguë, alors même qu'évoluaient des troubles psychiques attribués par beaucoup à une encéphalopathie enzymatique, nous avons pratiqué une ponction lombaire. Le liquide céphalo-rachidien ne contenait pas d'amylase ni de lipase.

CONCLUSIONS

Les études expérimentales et les observations cliniques que nous venons de rapporter, nous permettent d'expliquer certains aspects des modalités de diffusion des enzymes au cours des pancréatites aiguës. Nous essaierons de tracer les grandes lignes de la diffusion des enzymes dans la circulation générale et dans les divers compartiments de l'organisme que nous avons envisagés.

A. - DIFFUSION DES ENZYMES DANS LA CIRCULATION GENERALE

1) La voie canalaire

Ce n'est pas par voie canalaire, c'est-à-dire à partir de l'intestin qu'au cours des pancréatites aiguës, les enzymes sont déversées en excès dans la circulation générale. Cette théorie est désormais abandonnée pour les raisons que nous avons précédemment énoncées. En effet, la ligature expérimentale des deux canaux pancréatiques chez le chien n'empêche pas l'augmentation du taux des enzymes dans le sang.

2) La voie biliaire

Les travaux expérimentaux de Harvey BERNARD (travail non publié) montrant que le suc pancréatique injecté dans le cholédoque lié à sa partie distale entraîne une augmentation des enzymes dans le sang, nous font évoquer une possibilité de diffusion des enzymes dans le sang, à partir des voies biliaires (planche n° 1 Hors Texte).

Cette hypothèse est corroborée par les observations que nous avons pu faire chez l'homme au cours d'une pancréatite aiguë. Chez un malade, en effet, nous avons noté la présence à des taux importants d'amylase dans la voie biliaire principale. Pour peu qu'une hyperpression intracholédocienne se manifeste, quelle qu'en soit sa pathogénie, — la réalité de ces hyperpressions a été confirmée par les explorations radiodébimétriques pré- ou post-opératoires —, les enzymes pancréatiques sont à même de passer dans la circulation générale à partir des voies biliaires.

Le mécanisme exact du passage des enzymes par voie rétrograde à travers le foie n'a pas été précisé, mais il est possible qu'il s'agisse d'un mécanisme analogue à celui décrit par MALLET-GUY pour expliquer la présence des différents éléments de la bile dans le sang, dans les heures qui suivent la ligature du cholédoque. Cette voie de diffusion transhépatique qui ne semble pas encore avoir été relatée dans la littérature jusqu'à présent et qui repose sur les observations cliniques que nous avons faites, méritent une étude plus approfondie actuellement en cours.

3) La voie sanguine

Ce mode de diffusion paraît indiscutable.

Le pancréas est compris dans un système veineux très riche, ouvert lors des processus de pancréatite aiguë grave. On conçoit facilement qu'au cours de pancréatites aiguës, les enzymes s'échappent directement dans le système vasculaire.

De plus, les expérience d'EGDAHL (56), de HOWARD (79) semblent assez significatives, puisqu'au cours des cathétérismes de la veine pancréatique, lors de pancréatites aiguës, ils observent des taux d'amylase très élevés dans le sang recueilli.

Cependant, très rapidement, apparaissent des thromboses des vaisseaux pancréatiques, et il est vraisemblable que la voie de diffusion directe du pancréas dans le système vasculaire est très éphémère.

De toute façon, cette voie de diffusion se trouve très rapidement épaulée, sinon précédée par la voie lymphatique.

4) La voie lymphatique

a) La diffusion des enzymes par le système lymphatique est une réalité

C'est très précocément, dans les minutes qui suivent le début de la pancréatite aiguë que les taux d'amylase et de lipase s'élèvent dans la lymphe recueillie dans le canal thoracique. Ainsi, la diffusion par voie lymphatique est au moins aussi précoce que la diffusion directe par voie vasculaire.

La diffusion par voie lymphatique procède de plusieurs mécanismes. Nous avons montré contrairement à ce qui est généralement admis, que le passage des enzymes dans le canal thoracique ne résultait pas, au début de l'affection, d'une réabsorption par les lymphatiques du péritoine, des enzymes libérées dans la cavité péritonéale. De fait, avant même que l'on observe un épanchement péritonéal (il apparaît à la 15e minute) les taux d'amylase et de lipase s'accroissent rapidement dans le canal thoracique.

Cette observation donne du poids aux descriptions anatomiques des lymphatiques du pancréas faites déjà en 1881 par HOGGAN (77) qui décrit côte à côte, le vaisseau lymphatique et la cellule acineuse.

Plus récemment, EGDAHL (56), puis DUPREZ (54) ont vu migrer des particules d'encre de Chine directement des espaces intercellulaires dans le canal lymphatique. De là, les enzymes pancréatiques peuvent se rendre soit au canal thoracique, ce qui semble être la voie habituelle, soit emprunter les lymphatiques du péritoine qui, eux-mêmes, se jettent dans la citerne de Pecquet. Ces deux voies de dissémination lymphatique à partir des acinis du pancréas, expliquent la plupart des constatations qui ont pu être faites en pathologie pancréatique et au cours des pancréatites aiguës.

b) La diffusion des enzymes par le système lymphatique apparaît primordiale en pathologie pancréatique générale

Nous avons noté que l'injection sous légère pression de sérum physiologique dans le canal pancréatique de l'animal entraînait, sans déclenchement d'une pancréatite aiguë, et sans apparition d'un épanchement intra-péritonéal, une augmentation du taux des enzymes dans le canal thoracique.

De la même façon, on peut expliquer l'observation de BAINBRIDGE (1902) — (4) qui, par stimulation du pancréas après injection de sérum, voit s'accroître le débit lymphatique dans le canal thoracique. Pour FALLOISE (61), cet accroissement du débit était d'origine hépatique, mais BLALOCK (20) conteste en 1937 cette hypothèse, car l'obstruction lymphatique au niveau de la citerne provoque dans les conditions expérimentales de BAINBRIDGE (4) une rétention massive de lymphe au niveau du pancréas.

Chez l'homme, le rôle du système lymphatique a pu être mis en évidence par DUMONT, DOUBILET et MULHOLLAND (50). Cathétérisant le canal thoracique au cou d'après la méthode de LINDER et BLOOMSTRAND (94), ils obtiennent une augmentation du débit lymphatique avec une élévation des taux d'amylase ou de lipase, soit après injection de sécrétine chez des malades soumis à un régime riche en graisses, soit par manipulation directe de la glande. La réponse est beaucoup moins nette chez des malades atteints de pancréatite chronique.

L'importance de cette voie de diffusion directe des lymphatiques intra-pancréatiques vers le canal thoracique ressort des constatations expérimentales que nous avons faites.

En ce qui concerne la dissémination de la lipase, les taux les plus importants ont été observés chez le chien jusqu'à la fin de la première heure dans le canal thoracique. Ils étaient moins élevés dans la cavité péritonéale et dans le sang. Cette notion met en lumière le rôle possible de dissémination élective de la lipase par le système lymphatique. Cette conception apparaît en effet corroborée par un certain nombre de constatations faites au cours de pancréatites aiguës.

c) La diffusion des enzymes par les systèmes lymphatiques permet d'expliquer certaines constatations faites au cours des pancréatites aiguës

— *L'épanchement péritonéal*

Cet épanchement est lié d'une part à l'effraction du péritoine postérieur, d'autre part à la diffusion des enzymes par le système des lymphatiques péritonéaux. Nous avons noté dans un cas chez l'homme, des taux de lipase dans le péritoine beaucoup plus élevés que dans le sang, alors que les taux d'amylase étaient identiques

dans la cavité péritonéale et le sérum. Cette observation nous fait admettre une dissémination élective de la lipase par le système lymphatique.

— *Les lésions de cytostéatonécrose*

Elles sont dues à la saponification et au dépôt de calcium au niveau des graisses digérées par la lipase. PERRY (139), à la suite de ROSTOCK (1926) — (159) a montré que ces taches de cytostéatonécrose se trouvaient sur le trajet des vaisseaux lymphatiques.

Pour peu que le système vasculaire soit thrombosé au niveau de pancréas, pour peu qu'une hyperpression fonctionnelle ou liée à la présence de thromboses sur le trajet des voies lymphatiques directes entre le pancréas et le canal thoracique se manifeste, immédiatement on peut concevoir l'existence d'une dissémination des enzymes vers le péritoine. Un tel phénomène explique également la dissémination parfois lointaine des nécroses graisseuses, en fonction de l'hyperpression ou des obstacles dans les voies d'écoulement normal de la lymphe (planche n° 2 Hors Texte).

Rien d'étonnant à ce que l'on puisse observer comme OPIE (134) en 1910 et comme par la suite beaucoup d'autres auteurs, des nécroses graisseuses dans la graisse péricardique, dans la région sous-pleurale et même dans le tissu cellulaire sous-cutané.

PAPP et NEMETH (1956) — (137) observent, en effet, des nécroses de ganglions lymphatiques même au niveau du thorax, mais, contrairement à ce que pensent ces auteurs, les nécroses ne sont pas à l'origine des pancréatites aiguës, mais en sont la conséquence.

C'est par un mécanisme analogue que s'expliquent les épanchements pleuraux et péricardiques observés au cours des pancréatites aiguës humaines et expérimentales, une hyperpression dans les voies lymphatiques du médiastin provoquant une fuite des enzymes en direction de la plèvre et du péricarde.

Il n'est pas exclu que des lésions de nécrose localisées au sein des os comme le fémur ou les côtes résultent du même mécanisme.

Ainsi, à la suite de notre expérimentation et des études cliniques que nous avons faites, il nous est possible de mettre en relief le rôle prépondérant du système lymphatique pour expliquer la dissémination des enzymes dans la circulation générale au cours des pancréatites aiguës. Le système lymphatique constitue certes une «soupape de sécurité», comme le dit MULHOLLAND, venant soulager la voie sanguine, mais, de plus il semble jouer un rôle électif dans la dissémination de certaines enzymes et en particulier de la lipase.

Dans les pancréatites aiguës, cette soupape de sécurité que constitue le système lymphatique direct du pancréas au canal thoracique est bien souvent débordée, se trouve forcée et c'est alors

qu'apparaissent non seulement les taches de cytostéatonécrose, mais aussi une diffusion des enzymes dans divers secteurs de l'organisme.

B. - DIFFUSION DES ENZYMES DANS CERTAINS COMPARTIMENTS DE L'ORGANISME

L'étude de la diffusion des enzymes dans la circulation générale nous a fait déjà envisager au passage les modalités selon lesquelles les enzymes pouvaient s'accumuler dans certains compartiments de l'organisme.

1) Dissémination dans la plèvre

Nous excluons du cadre de ce sujet les épanchements pleuraux survenant tardivement au cours de l'évolution de la pancréatite aiguë, et le plus souvent consécutifs au développement d'un pseudokyste.

Nous n'avons en vue, ici-même, que les épanchements pleuraux concomittants de la crise de pancréatite aiguë.

Pour expliquer les épanchements pleuraux que nous retiendrons dans le cadre de ce sujet, nous avons vu que la voie sanguine et les voies de dissémination directe de l'étage sous-diaphragmatique à l'étage sus-diaphragmatique ne pouvaient être retenues. La voie lymphatique pourrait par contre être à l'origine de tels épanchements. Il s'agit là d'une donnée qu'il nous paraît importante, car elle met en valeur le rôle du système lymphatique en pathologie pancréatique. Ces conclusions reposent sur des données expérimentales et sur les données cliniques que nous avons précédemment rapportées.

2) Dissémination dans le péricarde

Nous retenons la même explication dans l'apparition des épanchements péricardiques. Une autopsie pratiquée immédiatement après le décès d'un malade a bien montré que les taux des enzymes décelés dans la cavité péricardique étaient analogues à ceux retrouvés dans la plèvre et différents des taux décelés dans la cavité péritonéale et le sérum. Ainsi, nous pensons que ces épanchements péricardiques répondent également à une pathologie lymphatique.

3) Dissémination dans le liquide céphalo-rachidien

Dans un seul cas, nous avons recherché la présence d'amylase dans le liquide céphalo-rachidien. Nous n'en avons trouvé aucune

trace, bien qu'il s'agisse d'un malade décédé dans un tableau de toxémie dite enzymatique avec des troubles correspondant à ceux décrits sous le vocable d'encéphalopathie enzymatique.

4) Dissémination dans la cavité péritonéale

Nous avons vu précédemment le mécanisme des épanchements péritonéaux riches en diastases au cours des pancréatites aiguës, qu'il s'agisse d'une effraction pancréatique au niveau du péritoine postérieur ou d'une libération des enzymes pancréatiques par les lymphatiques du péritoine, qui les résorbe ensuite. La précocité avec laquelle surviennent ces épanchements fait de la ponction péritonéale au cours d'un syndrome abdominal aigu, un moyen de diagnostic indiscutable des pancréatites aiguës, lorsque l'aiguille ramène du liquide. Cependant, l'apparition de cet épanchement n'est pas assez précoce, comme nos études expérimentales l'ont montré, pour que la présence des enzymes dans la lymphe du canal thoracique soit liée uniquement à une résorption de ces enzymes par le péritoine. Une lymphe riche en enzymes s'écoule par le canal thoracique dès les premières minutes de la pancréatite, alors même qu'il n'existe pas d'épanchements péritonéaux.

Secondairement seulement, les enzymes passent du péritoine dans le canal thoracique. C'est également par le système lymphatique que s'explique la diffusion dans la cavité péritonéale des processus de nécrose graisseuse, selon un mécanisme précédemment envisagé.

5) Dissémination dans l'espace rétro-péritonéal

La diffusion des enzymes dans l'espace rétro-péritonéal est un phénomène connu de longue date au cours des pancréatites aiguës. L'oedème, les épanchements séro-hématiques, les hématomes rétro-péritonéaux saponifiés et s'étendant bien au-delà de la région pancréatique, soulignent la réalité et l'importance de cette diffusion enzymatique rétro-péritonéale. Elle nous paraît, contrairement aux épanchements intrapéritonéaux et pleuraux, très lourde de conséquences sur le plan clinique, car cette diffusion atteint en premier lieu le système sympathique très généreusement représenté au voisinage de l'aorte et de ses branches d'origine. Si nous attachons une importance particulière à cette diffusion rétro-péritonéale, c'est que, contrairement à la libération des enzymes dans la circulation générale, elle nous paraît susceptible de peser lourdement sur le pronostic des pancréatites aiguës. Ces conclusions, qui se trouvent en opposition avec les théories généralement énoncées, reposent sur les données expérimentales que nous allons envisager désormais, concernant la toxicité des enzymes dans l'organisme au cours des pancréatites aiguës.

DEUXIEME PARTIE

LA TOXICITE DES ENZYMES

On insiste généralement sur le rôle toxique des enzymes pancréatiques dans la circulation générale au cours des pancréatites aiguës.

Or, un certain nombre de constatations expérimentales et d'observations cliniques, biologiques, anatomo-histologiques et thérapeutiques nous ont incités à penser que les enzymes véhiculées par le torrent circulatoire n'auraient peut-être pas le rôle toxique qu'on leur attribue. Ainsi, s'est créée une discordance entre les notions communément admises et nos propres résultats.

Nous rappellerons d'abord, très brièvement, les données sur lesquelles repose la théorie classique de la toxémie enzymatique. Puis, nous rapporterons les divers arguments que nos études expérimentales et cliniques nous permettent d'opposer aux conceptions habituelles.

I. - DONNEES DE LA LITTERATURE

A. BERNARD semble avoir résumé de façon schématique les différents éléments qui pouvaient faire penser à la réalité d'une toxémie enzymatique. Il les a classés sous quatre rubriques que nous allons envisager successivement :

A) «La présence des enzymes dans le sang»

Après sa résorption, le suc pancréatique, avec ses trois enzymes principales, la trypsine, l'amylase, la lipase, pénètrent dans le torrent circulatoire. C'est la «toxémie enzymatique» (A. BERNARD) — (11). Ces enzymes sont retrouvées dans le sang. Les variations du taux des amylases ont été systématisées par A. BERNARD d'une façon très précise. Or, les variations de l'amylase expriment également les variations des autres enzymes dont les taux évoluent parallèlement. Ainsi, l'existence d'une élévation du taux des enzymes dans le sang au cours de certaines pancréatites aiguës est un fait indiscutable et il était logique de penser que ces enzymes, vu la toxicité de certaines d'entre elles tout au moins, puissent, à distance, entraîner des lésions plus ou moins sérieuses.

B) «L'extrême diffusion des lésions à tous les tissus et viscères»

L'évolution de certaines pancréatites aiguës est souvent émaillée de manifestations pathologiques diverses touchant des organes à distance du pancréas, comme le rein et le cerveau.

1) Au niveau du rein

— Il existe, en effet, très souvent une oligurie, une albuminurie avec présence de leucocytes, d'hématies et de cylindres. Ces troubles ont été liés par nombre d'auteurs à une action des enzymes pancréatiques libérées dans la circulation générale et agissant sur le parenchyme rénal (RICHET — 152, LYNCH — 102).

— Ces lésions prennent tantôt l'aspect d'une nécrose corticale, tantôt d'une néphrite aiguë tubulo-interstitielle avec infarctus, tantôt d'une glomérulohyalinose avec fibrose interstitielle (A. BERNARD — (11) SARLES — (165). En 1954, LYNCH (102) observe même des embolies graisseusses au niveau des reins. La lipase sanguine serait ainsi responsable de foyers de cytostéatonécrose rénale comme dans les autres viscères tel que le cerveau.

2) Au niveau du cerveau

— Au cours de l'évolution de quelques pancréatites aiguës, des troubles psychiques ont été signalés.

— La première observation date de 1929 (KUNOS-YSTVAN) — (84). Il s'agissait d'un malade présentant une confusion mentale au cours d'une pancréatite aiguë.

— EDELMANN et LEIDLER (55) publièrent en 1938 plusieurs cas de pancréatites aiguës avec troubles psychiques de type KORSAKOFF.

— Lucien LEGER, dans la thèse de Mme KUNTZ (85), signale 10 cas.

— A. BERNARD (12) enfin, rapporte trois observations détaillées et insiste sur les lésions histologiques décelées à l'autopsie au niveau du cerveau.

— Les lésions anatomiques sont d'ailleurs très variables. Elles sont faites d'oedème (KUNOS-YSTVAN), de dégénérescence myéliniques (BALO, VOGEL) — (185), de pétéchies accompagnées d'oedème (ROTHERMICH et VON HAAM, 1941) — (160), et même de foyers malaciques semés de piqueté hémorragique (Y. BERTRAND) — (17), ou de petits foyers de nécrose dans la substance blanche (FRUHLING) — (67).

3) Au niveau du foie

— On observe, au cours des pancréatites aiguës, un léger subictère dont l'origine n'est pas toujours précisée, en-dehors des cas où il existe un obstacle inconstamment retrouvé sur les voies biliaires. Par ailleurs, au cours de certaines pancréatites aiguës, il a été observé une augmentation du taux des transaminases, mais il s'agissait dans l'observation en question (A. BERNARD) d'un malade éthylique.

— Histologiquement, des lésions au niveau du foie sont souvent rencontrées. FISHER et Mac CLOY (63) ont noté des foyers de nécrose intrahépatique avec stase biliaire. COMFORT (36), ROBERTS (155), de leur côté, décrivent des abcès intra-hépatiques. FRUHLING et OPPERMANN (67) soulignent l'existence de territoires nécrotiques à disposition nettement infarctoïde. Bien souvent, les lésions de nécrose semblent prédominer au pourtour des branches de la veine porte. Ces lésions seraient liées à des embolies enzymatiques pour la plupart des auteurs.

4) Au niveau d'autres tissus et organes

— Pour les tenants de la théorie de la toxémie enzymatique, d'autres lésions seraient liées à la diffusion des enzymes par voie sanguine.

a) Les taches de cytostéatonécrose

D'après MONTALDO (115), les taches de bougie se trouvent au pourtour des vaisseaux mésentériques dilatés. Elles sont entourées de zones hémorragiques ou encore par une bande inflammatoire et sanglante. Ces taches de cytostéatonécrose sont rencontrées au niveau de l'abdomen, mais également au niveau du thorax (ROBERTS, BAGGENSTOSS et COMFORT) — (155), du tissu cellulaire sous-cutané (BLAUVELT — (21), SORSELLI, DEBRAY et SWERDLOW (172, 174) et même au niveau de la moelle osseuse, au niveau des corps vertébraux (LETULLE et SCARPELLI — (166) et du fémur (FRUHLING et OPPERMANN) — (67).

b) Les épanchements séreux

Pour certains, ils répondraient à une atteinte des séreuses pleurales et péricardiques par les enzymes véhiculées par voie sanguine.

L'étude de la diffusion des lésions dans presque tous les secteurs de l'organisme, alors même que l'on pouvait noter dans le sang une élévation du taux des diastases, a pu faire dire à A. BERNARD qu'«à la diffusion enzymatique correspondait une diffusion lésionnelle». La théorie de la toxémie enzymatique prenait donc corps et se trouvait encore appuyée par un troisième argument que nous allons envisager désormais.

C) «L'identité complète des lésions dans le pancréas et dans les viscères où on les rencontre»

Au cours des pancréatites aiguës, il existe de l'oedème, des lésions hémorragiques et nécrotiques et enfin de la cytostéatonécrose. Les lésions histologiques que nous avons envisagées précédemment, au cours de l'évolution des pancréatites aiguës dans les différents organes étudiés, peuvent correspondre en effet à celles que l'on observe au niveau du pancréas. L'argument principal des auteurs qui rattachent ces lésions à une action des diastases transportées par voie sanguine, réside dans la constatation suivante.

D) «Le voisinage immédiat des lésions nécrotico-hémorragiques et des vaisseaux»

Nous avons vu précédemment que pour certains auteurs, ces lésions affectaient une disposition périvasculaire. Ceci est vrai pour les atteintes cérébrales et hépatiques en particulier. D'autre part, le même phénomène a pu être observé en ce qui concerne les taches de cytostéatonécrose.

Ainsi la notion de toxémie semblait reposer sur des bases biologiques et histologiques incontestables. L'apparition, dans l'arsenal thérapeutique, des antitryptiques avec les résultats enthousiastes qui célébrèrent les premiers essais, venait couronner et consacrer la théorie de la toxémie enzymatique.

Cette théorie de la toxémie enzymatique devenait par le fait même une réalité.

II. - TRAVAUX PERSONNELS

Fortement convaincus de la toxicité des enzymes libérées dans la circulation générale, nous tenions, par une expérimentation valable, à apporter à son sujet des arguments encore plus précis. Aussi avons-nous entrepris un tavail expérimental qui se proposait de traiter des chiens atteints de pancréatites aiguës sévères par des anti-enzymes comme le Trasylol antitryptique, la chlortétracycline qui passe pour être antilipasique (MALEK — [108], ROKOS [158]) et par d'autres drogues, et de suivre parallèlement l'abaissement de la mortalité qui devait être fonction de la diminution du taux des enzymes libérées dans la circulation générale.

Tout travail expérimental doit être corroboré si possible par un travail clinique. Parmi les observations classées sous la rubrique pancréatites aiguës dans le service de notre Maître, le Professeur A. G. WEISS, nous avons retenu celles qui, indiscutablement, du

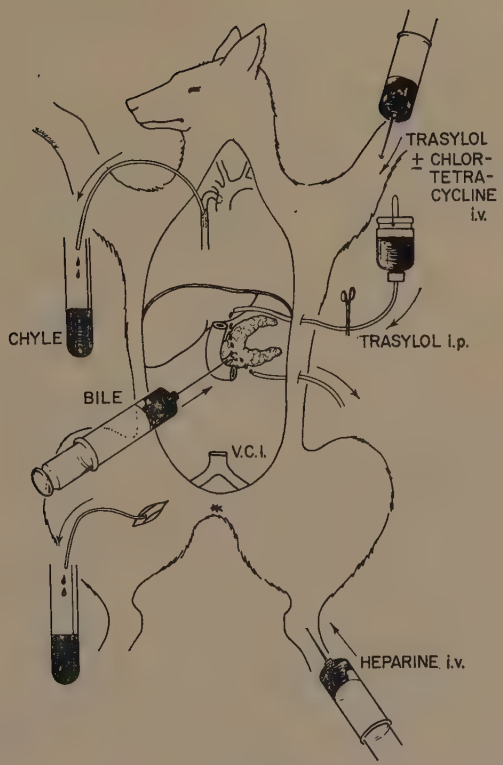

Figure 6

Pancréatites aiguës expérimentales.

Méthode expérimentale.

Schéma thérapeutique.

fait d'un contrôle opératoire ou nécropsique, pouvaient répondre à ce diagnostic. Jusqu'en 1964, nous pouvions disposer de 37 observations recueillies pendant une période de 10 ans.

A. - ETUDE EXPERIMENTALE

1) Méthode expérimentale

La méthode expérimentale a été décrite d'une façon détaillée au chapitre de la diffusion des enzymes dans l'organisme au cours des pancréatites aiguës. Nous rappelons simplement que les pancréatites aiguës ont été réalisées chez le chien par injection sous pression de bile dans le plus gros des canaux pancréatiques.

Nous avons suivi le taux des enzymes dans le sang et dans le liquide intra-péritonéal par des cathéters laissés respectivement dans la veine cave inférieure et la cavité péritonéale.

Onze animaux considérés comme témoins n'ont pas été traités. Les autres ont subi des thérapeutiques diverses.

a) Chez un certain nombre de chiens, des anti-enzymes ont été administrées par différentes voies: C'est ainsi que :

- 10 chiens ont subi des injections de Trasylol intraveineux (1);
- 11 chiens ont été traités par Trasylol par la voie péritonéale (2);
- 11 chiens reçurent de la chlortétracycline uniquement par voie intraveineuse (3). (La chlortétracycline fut employée comme antilipasique) (MALEK, ROKOS) — (106). Chez 11 chiens, cette drogue fut administrée par voie mixte intraveineuse et intrapéritonéale.

b) Les effets thérapeutiques de ces anti-enzymes furent comparés à l'action de traitements divers.

— Une pancréatectomie a été effectuée chez 9 chiens dans le but de savoir si l'ablation du pancréas dans les heures qui suivaient le début de la pancréatite aiguë pouvait améliorer le pronostic.

— Un traitement par l'héparine intra-veineux a été essayé chez 12 chiens. On sait, en effet, la fréquence des thromboses vasculaires au cours des pancréatites aiguës. Il est possible que l'oblitération des vaisseaux du pancréas ajoute des lésions de nécrose à celles qui sont liées au processus de la pancréatite aiguë.

— Dans le même esprit, un traitement au CY 58 a été effectué chez 12 chiens (5).

---

(1) Trasylol I. V. 1.200 unités / Kilo / 24 heures
(2) Trasylol I. P. 2.000 unités / Kilo / 24 heures
(3) Chlortétracyline I. V. 10 mg / Kilo / 24 heures
(4) Héparine I. V. 1mg / Kilo / 24 heures
(5) CY 58 I. V. 1.500 unités / 24 heures (Thromboclase)

– Un traitement par les corticoïdes intraveineux (6) fut effectué chez 12 chiens. Ce traitement a donné à plusieurs auteurs des résultats favorables (ROUX-LOYGUE) – (164, 103).

– Enfin, dans une dernière série, nous avons procédé à l'association de différentes thérapeutiques, telles que l'héparine intraveineux, le Trasylol intraveineux et intrapéritonéal et la Chlortétracycline (Figure 6).

Nous insistons sur le fait que les traitements, quelle que soit leur nature, ont été mis en oeuvre trente minutes environ après le début de la pancréatite aiguë. Dans tous les cas, nous avons effectué des dosages des enzymes libérées dans la circulation générale, tout au moins dans les 8 premières heures de la pancréatite aiguë.

Des autopsies systématiques ont été effectuées après le décès du chien ou après sacrifice. Des prélèvements du foie, du rein, du pancréas ont été pratiqués. C'est dans ces conditions que nous avons pu établir l'effet respectif de chacune des thérapeutiques envisagées.

2) Résultats expérimentaux

a) Action des différents traitements sur le pourcentage de la mortalité

(Figure 7).

- Série des animaux témoins

Les animaux ne reçurent aucun traitement. Dans tous les cas, sauf un, les chiens sont morts dans les 48 premières heures de la pancréatite aiguë, la plupart succombant après 24 ou 36 heures. Dans un cas seulement, un animal survécut jusqu'à la 72e heure.

Très rapidement s'installe un tableau de choc, avec une hypotension artérielle aux environs de 4 mm de mercure. Tantôt la mort se fait progressivement sans aucune récupération passagère, tantôt le tableau de choc semble s'estomper, mais une rechute se produit. Elle est fatale.

- Série des animaux traités par pancréatectomie

La pancréatectomie ne semble pas améliorer le pourcentage de survie, puisque tous les animaux sont morts. Cependant, ils ont survécu un peu plus longtemps, décédant vers la 36e ou 72e heure. Ainsi la pancréatectomie semble avoir agi quelque peu sur l'évolution de l'affection.

---

(6) Corticoïdes I. V. 2 mg / Kilo / 24 heures (Hydrocortisone)

	NOMBRE DE CHIENS	VIVANTS > 72h.	MORTS	MORTALITÉ
SANS TRAITEMENT	11	0	11	100 %
ANTITRYPTIQUE i.v.	10	0	10	100 %
CORTICOIDES i.v.	12	4	8	66 %
PANCREATECTOMIE	9	0	9	100 %
Cy 58	12	1	11	92 %
ANTITRYPTIQUE i.p.	11	6	5	45 %
CHLORTETRACYCLINE i.v.	11	6	5	45 %
CHLORTETRACYCL. i.v. & i.p.	11	6	5	45 %
HEPARINE i.v.	12	7	5	42 %
CHLORTETRACYCLINE i.v. HEPARINE i.v. ANTITRYPTIQUE i.v. & i.p.	12	11	1	8 %

Figure 7

Pancréatites aiguës expérimentales.

Résultats thérapeutiques.

Variation des taux de la mortalité
en fonction des différents traitements entrepris.

- **Série des animaux traités par le Trasylol intraveineux**

Dans tous les cas, les chiens succombèrent entre la 10e et la 24e heure, dans un tableau clinique analogue. Les contrôles nécropsiques mirent en évidence des lésions nécrotico-hémorragiques diffuses du pancréas et des taches de cytostéatonécrose disséminées dans la région péripancréatique. Ces lésions étaient analogues à celles retrouvées chez les animaux témoins. Ainsi, contrairement à ce qui ressort de certaines publications, le Trasylol intraveineux n'améliore pas, dans les conditions expérimentales que nous avons exposées, le pronostic de la pancréatite aiguë.

- **Série des animaux traités par le Trasylol intra-péritonéal**

Parmi les 11 chiens traités, 6 ont survécu. Ils furent sacrifiés entre le 10e et le 40e jour aux fins d'examen anatomique. Les 5 autres sont morts, mais dans un délai moins rapide que celui des animaux témoins, puisque le décès se produisit entre la 10e heure et le 4e jour après la pancréatite aiguë.

La mortalité de cette série est donc de 45%.

- **Série des animaux traités par la chlortétracycline**

Parmi les 11 chiens traités, 6 survécurent et furent sacrifiés entre le 39e et le 42e jour pour des contrôles anatomiques. Un chien mourut d'une éventration au 10e jour après le début de la pancréatite. Les 5 autres chiens moururent entre la 4e et la 48e heure de la pancréatite aiguë.

Le pourcentage de mortalité dans cette série est donc de 45%.

- **Série des animaux traités par héparine intraveineux**

Sur les 12 chiens traités, 7 survécurent et furent sacrifiés entre le 26e et le 70e jour après le déclenchement de la pancréatite Les 5 autres chiens moururent environ 24 heures après l'injection de bile dans le canal pancréatique.

Le pourcentage de la mortalité a donc été de 42%.

- **Série des animaux traités par le CY 58**

Sur la série de 12 chiens ainsi traités, 11 moururent très rapidement dans un délai plus bref que les animaux témoins. Un seul survécut, mais il s'agit d'un animal chez qui seule la partie caudale du pancréas avait été injectée par la bile. On peut donc considérer que pratiquement la Thromboclase n'améliore pas, mais aggrave le pronostic des pancréatites aiguës.

- **Série des animaux traités par les corticoïdes**

Sur les 12 chiens traités, 5 survécurent. Les 7 autres moururent dans un délai sensiblement identique à celui des animaux témoins.

Le pourcentage de la mortalité a donc été de 66%.

- **Série des animaux traités par**

  — Trasylol intraveineux,
  — Trasylol intra-péritonéal,
  — Chlortétracycline intraveineux,
  — Héparine intraveineux.

C'est dans cette série que le pronostic fut le meilleur, puisque la mortalité tombe à 8%. De fait, sur les 12 chiens traités, 11 survécurent. Le seul chien qui mourut succomba 24 heures après le début de la pancréatite.

Le pourcentage de mortalité est donc de 8%.

b) Action des différents traitements sur les taux de l'amylase et de la lipase sérique

Animaux témoins

— *Amylasémie*

Les variations des taux d'amylase pendant les 6 premières heures de la pancréatite aiguë sont faibles. Les taux restent particulièrement bas comme les quelques exemples mentionnés sur le Tableau I permettent de s'en rendre compte.

AMYLASEMIE U.W.

chien n°	0	30 m	1 h	2 h	4 h	6 h	Evolution
742	64	128	256	—	256	256	Mort
741	128	128	128	128	256	—	Mort
733	128	128	128	—	—	—	Mort
729	64	128	128	128	128	128	Mort

Tableau I :
Résultats des dosages d'amylase dans le sang chez les chiens témoins.

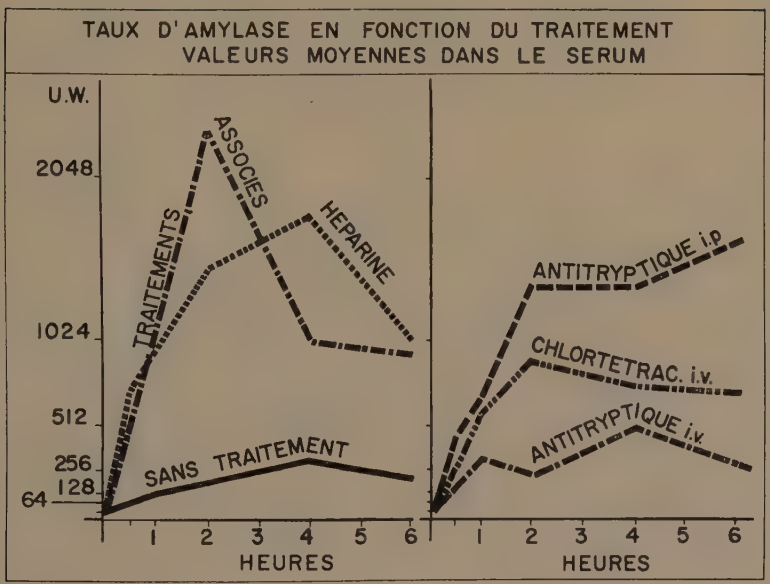

Figure 8

Pancréatites aiguë expérimentales.

Influence des différents traitements sur la répartition des taux d'amylase au cours des six premières heures de la pancréatite aiguë.

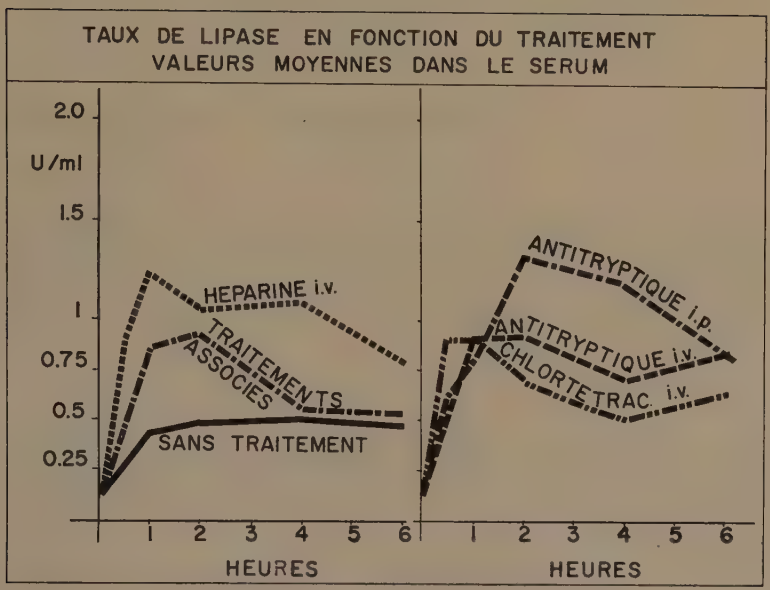

Figure 9

Pancréatites aiguë expérimentales.

Influence des différents traitements sur la répartition des taux de lipase au cours des six premières heures de la pancréatite aiguë.

Le taux maximum de l'amylasémie semble se situer vers la 4e heure avec un chiffre de 256 U.W., comme l'étude de la moyenne de toutes les courbes permet de le vérifier (Figure 8). Après la 4ème heure, le taux de l'amylasémie décroît lentement.

— *Lipasémie*

Les taux varient d'une façon similaire après quelques variations individuelles peu importantes d'ailleurs. Le taux moyen après 4 heures est de 0,5 U/ML (Figure 9).

Animaux traités par pancréatectomie

— *Amylasémie*

La pancréatectomie pratiquée quatre heures après le début de la pancréatite ne provoque pas immédiatement une chute de l'amylasémie. Celle-ci se produit d'une façon brutale 8 heures après la pancréatite, c'est-à-dire 4 heures après l'ablation du pancréas.

— *Lipasémie*

Là aussi les variations du taux de lipase sont calquées sur les variations du taux de l'amylase.

Animaux traités par Trasylol intraveineux

— *Amylasémie*

L'amylasémie est, d'une façon générale, plus élevée que dans le groupe des animaux témoins, comme le montrent les quelques exemples reproduits dans le Tableau J.

L'étude de la moyenne des courbes des variations de l'amylase sérique montre que le taux maximum d'amylasémie se situe également vers la 4e heure, comme chez les animaux témoins, mais avec des chiffres plus élevés, puisqu'ils atteignent 520 U.W. (Figure 8).

— *Lipasémie*

La courbe moyenne des taux de lipase dosés dans le sang indique des valeurs se maintenant autour de 0,75 U/ML au cours des 6 premières heures de l'évolution (Figure 9).

AMYLASEMIE U.W.

chien n°	0	30 m	1 h	2 h	4 h	6 h	Evolution
705	64	256	128	128	128	128	Mort
706	64	128	128	256	256	256	Mort
709	128	128	128	256	256	512	Mort
710	64	128	256	256	512	256	Mort
711	64	128	128	128	128	256	Mort
712	128	256	256	512	1624	256	Mort

Tableau J :
Résultats des dosages d'amylase dans le sang
chez les chiens traités par le Trasylol I. V.

Animaux traités par Trasylol intra-péritonéal

— *Amylasémie*

Nous assistons à une élévation très marquée des taux d'amylase au cours des 6 premières heures de la pancréatite aiguë, sans commune mesure avec celle obtenue chez les animaux témoins traités par le Trasylol Intraveineux. Ceci ressort des chiffres donnés dans le tableau K qui exprime certains résultats de dosages effectués dans cette série. On voit que dans le sang les taux furent toujours supérieurs à 512 U.W. Ils atteignirent dans plusieurs cas des valeurs de 4096 U.W.

AMYLASEMIE U.W.

chien n°	0	30 m	1 h	2 h	4 h	6 h	Evolution
737	128	512	512	512	512	512	Survie
819	64	128	1024	1024	1024	1024	Mort
820	32	256	256	1024	1024	512	Survie
821	256	256	1024	1024	1024	2048	Survie

Tableau K :
Résultats des dosages d'amylase dans le sang
chez les chiens traités par le Trasylol I. P.

L'étude des courbes moyennes représentées par la figure 8 montre que déjà à la 2e heure les taux d'amylase sont très élevés. Ils s'accroissent encore à la 6e heure, contrairement à ce que nous avons observé dans les 5 autres séries expérimentales, puisqu'à ce moment-là le taux moyen de l'amylasémie est de 1535 U.W.

— *Lipasémie*

Les taux de lipase dans le sang sont nettement supérieurs à ceux des animaux témoins. La courbe moyenne indique un taux moyen maximum vers la 2e heure de 1,35 U/ML qui tombe à 1,15 U/ML à la 4e heure, et à 0,75 U/ML à la 6e heure (figure 9).

Animaux traités par Chlortétracycline

— *Amylasémie*

Dans cette série, les taux d'amylasémie sont plus élevés que dans la série des animaux témoins, ou celle des animaux traités par le Trasylol. Le Tableau L qui exprime les variations des taux d'amylase chez quelques animaux de la série montre que l'amylasémie varie entre 512 et 2048 U.W.

AMYLASEMIE U. W.

chien n°	0	30 m	1 h	2 h	4 h	6 h	Evolution
773	256	512	512	512	512	512	Mort
774	64	256	1024	1024	2048	—	Mort
815	128	128	512	1024	1024	512	Survie
816	32	64	512	1024	1024	512	Survie

Tableau L :
Résultats des dosages de l'amylase dans le sang chez les chiens traités par la chlortétracycline.

L'étude dela moyenne des courbes individuelles montre que le maximum de l'amylasémie se situe vers la 2e heure de la pancréatite et atteint à ce moment 900 U.W., puis, progressivement, le taux d'amylase diminue (figure 8).

— *Lipasémie*

Le taux de lipasémie reste élevé jusqu'à la première heure (0,8 U/ML) pour descendre par la suite à 0,5 U/ML à la 4e heure (figure 9).

Animaux traités par l'héparine intraveineux

— *Amylasémie*

L'augmentation des taux d'amylasémie est encore plus marquée qu'après le traitement par le Trasylol intra-péritonéal. Les taux d'amylase varient entre 256 et 4096 U.W., comme le montre le tableau M.

AMYLASEMIE U.W.

chien n°	0	30 m	1 h	2 h	4 h	6 h	Evolution
754	128	256	2048	2048	2048	2048	Survie
755	128	512	512	1024	1024	2048	Survie
757	128	2048	512	256	512	512	Survie
766	32	256	—	256	256	256	Mort
812	128	128	1024	2048	4096	2048	Mort

Tableau M :
Résultats des dosages de l'amylase dans le sang chez les chiens traités par l'héparine I. V.

L'étude des courbes moyennes de variation de l'amylasémie obtenue pour chaque animal traité par l'héparine (figure 8) montre que le maximum de l'amylasémie se situe vers la 4e heure, contrairement à ce qui se produit chez les animaux traités par la chlortétracycline ou le Trasylol intra-péritonéal. L'allure de la courbe est analogue à celle observée chez les animaux témoins ou chez les animaux traités par le Trasylol, mais les chiffres sont plus élevés et le taux moyen maximum atteint 1420 U.W.

— *Lipasémie*

Les variations de la lipasémie (figure 9) sont superposables à celles observées dans la série traitée par le Trasylol intra-péritonéal.

Animaux traités par le CY 58

— *Amylasémie*

Les taux d'amylase sont relativement élevés, comme l'exprime le tableau N.

AMYLASEMIE U.W.

chien n°	0	30 m	1 h	2 h	4 h	6 h	Evolution
770	256	256	1024	2048	512	512	Mort
771	—	1024	2048	4096	2048	1024	Survie
772	256	256	1024	512	512	—	Mort
826	256	—	512	1024	2048	256	Mort

Tableau N :
Résultats des dosages de l'amylase dans le sang chez les chiens traités par le CY 58.

Le taux moyen maximum se situe à la 4e heure avec un chiffre de 896 U.W. Nous insistons d'emblée sur le fait qu'il s'agit de la seule série expérimentale où un traitement inefficace s'est accompagné de l'élévation du taux d'amylase.

— *Lipasémie*

Elle suit des variations analogues à celles de l'amylasémie avec un maximum à 4 heures à 0,7 U/ML.

Animaux traités par les corticoïdes

— *Amylasémie*

Les taux d'amylase sont, dans cette série, plus élevés que chez les animaux témoins, comme le montre le tableau O.

AMYLASEMIE U.W.

chien n°	0	30 m	1 h	2 h	4 h	6 h	Evolution
865	64	—	128	128	512	256	Survie
866	64	—	256	256	256	128	Mort
854	32	—	256	256	512	512	Mort

Tableau O :
Résultats des dosages de l'amylase dans le sang chez les chiens traités par les Corticoïdes.

— *Lipasémie*

Les taux de lipase dans le sang se situent constamment en-dessous de 0,3 U/ML et atteignent ce maximum vers la 2e heure.

Animaux traités par Trasylol, chlortétracycline, huparine

— *Amylasémie*

C'est dans cette série où la mortalité fut la plus faible, que les taux d'amylasémie furent les plus élevés, comme le montre le tableau P qui exprime les résultats obtenus chez 5 chiens de cette série.

AMYLASEMIE U.W.

chien n°	0	1 h	2 h	4 h	6 h	Evolution
789	0	1024	1024	2048	512	Mort
790	—	1024	4096	4096	4096	Survie
791	256	512	2048	2048	1024	Survie
792	512	1024	1024	4096	2048	Survie
794	256	1024	2048	1024	512	Survie

Tableau P :
Résultats des dosages de l'amylase dans le sang chez les chiens traités par le Trasylol, la Chlorétracycline et l'héparine.

Figure 10
Pancréatite aiguë expérimentale.
Le pancréas est augmenté de volume, et présente un aspect nécrotique et hémorragique.

Figure 11
Pancréatite aiguë nécrotico-hémorragique expérimentale.
Plages de nécrose, d'intensité variable, avec infiltration diapédétique. Les structures canalaires sont peu modifiées. Infiltrat mononuclée dans la lumière canalaire. — H.E.S. X 70.

La moyenne des courbes individuelles montre que l'amylase passe par un maximum à la 2e heure en atteignant un chiffre moyen de 2350 U.W., puis, très rapidement, le taux de l'amylase diminue pour atteindre 1024 U.W. à partir de la 4e heure (fig. 8).

— *Lipasémie*

C'est également à la 2e heure que le maximum est atteint avec 0,9 U/ML, puis les valeurs diminuent à 0,55 U/ML (figure 9).

c) Lésions anatomiques

Le Pancréas

— Il nous fut difficile d'établir des graduations dans l'intensité des lésions de pancréatites retrouvées dans les différentes séries que nous avons envisagées. Il y a lieu d'emblée de distinguer les animaux qui sont décédés spontanément de ceux qui furent sacrifiés quelques semaines après le déclenchement de la pancréatite aiguë.

— A titre de référence, nous dirons seulement que chez deux animaux nous avons injecté sous pression du sérum physiologique dans les mêmes conditions que la bile dans le canal pancréatique. Vingt jours plus tard, le pancréas de ces chiens était histologiquement normal.

Animaux décédés de pancréatite aiguë (Figures 10 et 11)

Les tableaux 1 et 2 (pages 64 et 65), expriment les aspects macroscopiques et histologiques des pancréas prélevés chez les animaux décédés dans chaque série expérimentale. Nous avons établi une cotation arbitraire qui établit l'intensité des lésions envisagées en fonction du nombre de croix. D'une façon générale, on peut dire que, quel que soit le traitement envisagé, tous les animaux sont morts en présentant des lésions pancréatiques sensiblement analogues, qu'il s'agisse de l'augmentation de volume du pancréas, de lésions de nécrose, d'hémorragies ou de taches de cytostéatonécrose. Nous retiendrons cependant:

- que les animaux traités par l'héparine ne semblent pas présenter des lésions hémorragiques plus importantes que les autres ;
- que les animaux traités par le CY 58 sont décédés plus rapidement que les animaux des autres séries, alors même que des lésions macroscopiques et histologiques au niveau du pancréas semblaient un peu plus marquées ;

Tableau n° 1 **Pancréatites aiguës expérimentales - Anatomie Pathologique - CAS MORTELS**

Traitem.	Chien	Survie	Macroscopie				Histologie				
	n°		Nécrose	Augmentation de volume	Hémorragie	Cytostéato-nécrose	Nécrose	Cytostéato-nécrose	Hémorragie	Diapédèse	Thrombose
Trasylol intra-veineux	704	16 h	++	++	+++	+++	++++	++	+	0	0
	705	24 h	++	+++	+++	++					
	708	24 h	++	+	+++	+	+	+	+	0	0
	709	11 h	++	++	+++	+	++++	++	++	0	0
	713	10 h		+++	++	+	++++	++	+++	0	0
	712	12 h	+	++	+++	+	+++	++	+	0	0
Trasylol intra-péritonéal	739	12 h	+	++++	0	++	++	++	0	0	0
	740	15 h	+	+++		++	+++	+++	++	+++	0
	749	15 h	++	++	++	+++					
	764	72 h	+	++	++		+++	+++	+	0	0
	819	4 j.	++	+++	++	0	+++	+	+++	0	0
Héparine intra-veineux	767	24 h		+++	+	++	++	++	+++	+	0
	763	24 h	++	+++	+++	++	+++	++	+	0	0
	813	24 h	++	+++	+++	+	+++	+	+++	0	0

Appréciation en fonction du traitement des altérations macroscopiques et histologiques du pancréas chez les animaux morts spontanément. L'intensité des lésions est proportionnelle au nombre de croix figurant dans chacune des colonnes.

Nous remercions notre collègue le Docteur Fr. OBERLING qui a bien voulu se charger de l'étude histologique des différents prélèvements.

Tableau n° 2 **Pancréatites aiguës expérimentales - Anatomie Pathologique - CAS MORTELS**

Traitem.	Chien	Survie	Macroscopie				Histologie				
	n°		Nécrose	Augmentation de volume	Hémorragie	Cytostéato-nécrose	Nécrose	Cytostéato-nécrose	Hémorragie	Diapédèse	Thrombose
Chlortétra-cycline intra-veineux	773	24 h	++		+++	+	+++	+++	+++	0	0
	774	48 h				+++	+++	+++	+	++	0
	775	48 h	+++		++	++					
	783	4 h 30	+	++	+		+	+	++	+++	
	787	48 h	++++		+++	+					
CY 58 intra-veineux	822	6 h	++	++	++	0	++	0	+	+++	0
	825	24 h	++++	+++	++++	+	+++	+	+++	0	0
	826	15 h	++	+	++	+++	++	+++	++	+++	+
	828	24 h	++	++	++	++	++	+++	++	0	0
	830	24 h	+++	++	+++	++	++	+++	+++	++	0
	831	48 h	+	+++	++	++	++	++++	++	++	0
Trasylol Chlortétra-cycline Héparine	789	24 h	+	++	++++	+++	++	+++	++	+	0

Appréciation en fonction du traitement des altérations macroscopiques et histologiques du pancréas chez les animaux morts spontanément. L'intensité des lésions est proportionnelle au nombre de croix figurant dans chacune des colonnes.

Tabeau n° 3

Pancréatites aiguës expérimentales

Anatomie Pathologique

ANIMAUX SACRIFIES

Après survie

			Macroscopie		Histologie
Traitem.	Chien n°	sacrifié au bout de	Volume	Aspect et consistance	Sclérose
Trasylol intra-péritonéal	738	40 jours	normal	normal	o
	744	40 jours	id.	gran. dur	+++
	737	40 jours	id.	normal	o
	818	39 jours	id.	granuleux	++
	820	33 jours	id.	id.	++++
	821	33 jours	id.	id.	++
Chlortétracycline intraveineux	788	10 jours	augmenté	pseudokyste	+
	814	42 jours	normal	granuleux	++
	815	42 jours	id.	id.	++
	816	39 jours	id.	id.	++
Héparine intraveineux	754	30 jours	normal	granuleux	++
	753	70 jours	id.	id.	++
	755	26 jours	id.	id.	++
	757	29 jours	id.	id.	++
Trasylol Héparine Chlortétracycline	790	10 jours	normal	normal	+
	791	10 jours	subnorm.	id.	o
	792	23 jours	id.	id.	o
	794	22 jours	augmenté	id.	o
	795	19 jours	normal	id.	o
	796	12 jours	augmenté	id.	+
	797	10 jours	id.	id.	+
	798	10 jours	normal	id.	+
	799	9 jours	augmenté	id.	+
	800	5 jours	normal	id.	+
	801	2 jours	très augmenté	nécroses et hémorragies	Pancréatite subaiguë en voie de guérison

Appréciation en fonction du traitement des altérations macroscopiques et histologiques du pancréas chez les animaux guéris cliniquement de la pancréatite, puis sacrifiés.

Figure 12
Pancréatite expérimentale. Aspect du pancréas après traitement de la pancréatite aiguë. Le pancréas est de taille normale et présente un aspect normal.

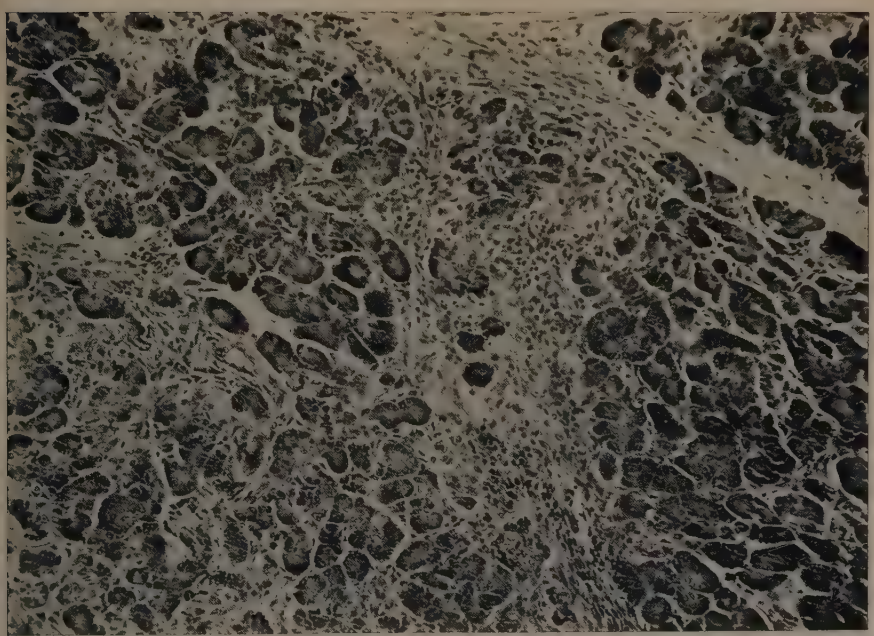

Figure 13
Pancréatite expérimentale. Pancréatite chronique de réparation. La fibrose interstitielle est encore très cellulaire. Certains acini sont en voie d'étouffement. — H.E.S. X 70.

Figure 14
Pancréatite aiguë expérimentale. Lobule hépatique nécrotique sans infiltrat interstitiel, sans thrombose vasculaire. — H.E.S. X 70.

Figure 15
Pancréatite aiguë expérimentale. Rein. Nephrite épithéliale aiguë avec dégâts épithéliaux de certains tubes, cylindres hyalins et infiltrat mononuclée interstitiel modéré. — H.E.S. X 70.

— qu'il n'existait pas de thrombose vasculaire dans l'immense majorité des cas ;

— que le traitement par la chlortétracycline ne semble pas avoir diminué l'importance de la cytostéatonécrose.

Animaux sacrifiés après guérison de la pancréatite aiguë

— Nous avons remarqué que l'injection de sérum physiologique à la place de bile dans le canal pancréatique n'entraîne pas de pancréatite chronique.

— L'examen du tableau n° 3 (page 66) qui exprime les lésions macroscopiques et histologiques éventuelles du pancréas chez les animaux sacrifiés après survie permet de formuler un certain nombre de conclusions :

Dans la majorité des cas, le pancréas reprend une taille normale entre le 15e et le 20e jour après le début de la pancréatite. Sa consistance est granuleuse dans un certain nombre de cas, alors qu'histologiquement on note des lésions de sclérose plus ou moins marquée. (Figure 12 et 13).

Nous sommes frappés par le fait que les animaux traités par le Trasylol intraveineux et intra-péritonéal, l'héparine et la chlortétraclycine intraveineux présentent les lésions les moins importantes. Le pancréas reprend une consistance presque normale. Histologiquement, la sclérose est à peine visible.

Lésions extra-pancréatiques

Lésions hépatiques

Nous avons retrouvé au niveau du foie essentiellement deux types de lésions. (Figure 14).

— *Des lésions parcellaires de nécrose franche.* Elles intéressent plusieurs groupes de lobules, sans zone de transition, les vaisseaux étant sains ou thrombosés. Ce type de lésions est le moins fréquent.

— *Des lésions diffuses.* Il s'agit d'une nécrose cellulaire atteignant soit des cellules isolées, soit plusieurs cellules. Toutes les variétés de nécrose peuvent se rencontrer depuis la dégénérescence vacuolaire jusqu'à la nécrose par coagulation. Dans quelques cas, une dissociation des travées hépatiques est visible avec extravasation de globules rouges dans les sinusoïdes. Ce type de lésions est le plus fréquemment rencontré.

Il y a lieu d'insister que chez le chien, contrairement à ce qui se passe chez l'homme, ces lésions de nécrose cellulaire se trouvent situées à la périphérie du lobule. Elles sont périportales. Chez

l'homme, elles se situent au contour de la veine centro-lobulaire. Cette disposition s'explique par la structure spéciale des petits vaisseaux portes du chien. Ces petits vaisseaux sont entourés de fibres musculaires lisses disposées en anneaux (NEILL) — (125). La stase veineuse provoquée par la contraction de ces anneaux permettrait peut-être aux produits toxiques, libérés dans la veine porte, d'agir de façon plus néfaste.

Lésions rénales

Elles sont essentiellement de deux ordres :

— *Vasculaires :*

Elles siègent dans le glomérule et réalisent une congestion du floculus avec, quelquefois, la présence d'une exsudat albumineux dans l'espace de Bowman. On retrouve les mêmes lésions au niveau des veinules arciformes du cortex.

— *Tubulaires :*

Il s'agit essentiellement de lésions de vacuolisation de l'épithélium des tubes. Rarement, on note l'existence de cylindres granuleux, plus souvent la présence de cylindres hyalins. (Figure 15).

3) Interprétation des résultats expérimentaux

Les différents résultats que nous venons de rapporter incitent à discuter :

— l'action des différentes thérapeutiques utilisées,

— le pronostic de la pancréatite aiguë en fonction de la diastasémie.

a) Action des différentes thérapeutiques utilisées

— *Le Trasylol intraveineux.* Il n'améliore pas le pronostic de la pancréatite aiguë, puisque tous les animaux dans cette série expérimentale sont morts. Ces faits sont en contradiction avec les travaux expérimentaux de MALLET-GUY (109), ROUX (163), VAYRE et collaborateurs (180). En fait, cette contradiction n'est qu'apparente, puisque les pancréatites aiguës que nous avons réalisées paraissent beaucoup plus sévères que celles réalisées par ces auteurs.

Ces constatations expérimentales tendraient à montrer que dans les pancréatites aiguës nécrotico-hémorragiques graves, le Trasylol injecté par voie intraveineuse n'améliore pas le pronostic.

— *Le Trasylol intra-péritonéal.* L'amélioration du pronostic est très nette, puisque le pourcentage de la mortalité est tombé à 45%. Par conséquent, si dans les pancréatites aiguës sérieuses le Trasylol est inactif lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse, il

TAUX D'AMYLASE SERIQUE & MORTALITE		
TRAITEMENT	TAUX D'AMYLASE	MORTALITE
SANS TRAITEMENT	240	100 %
ANTITRYPTIQUE i.v.	448	100 %
ANTITRYPTIQUE i.p.	1344	45 %
CHLORTETRACYCLINE i.v.	800	45 %
HEPARINE i.v.	1184	42 %
ANTITRYPTIQUE i.v. CHLORTETRACYCLINE i.v. HEPARINE i.v. ANTITRYPTIQUE i.p	1280	8 %

Figure 16

Pancréatites aiguës expérimentales.

Comparaison entre les taux moyens de l'amylasémie établis à partir des dosages effectués sur 6 heures et les taux de la mortalité dans des séries d'animaux traités différemment.

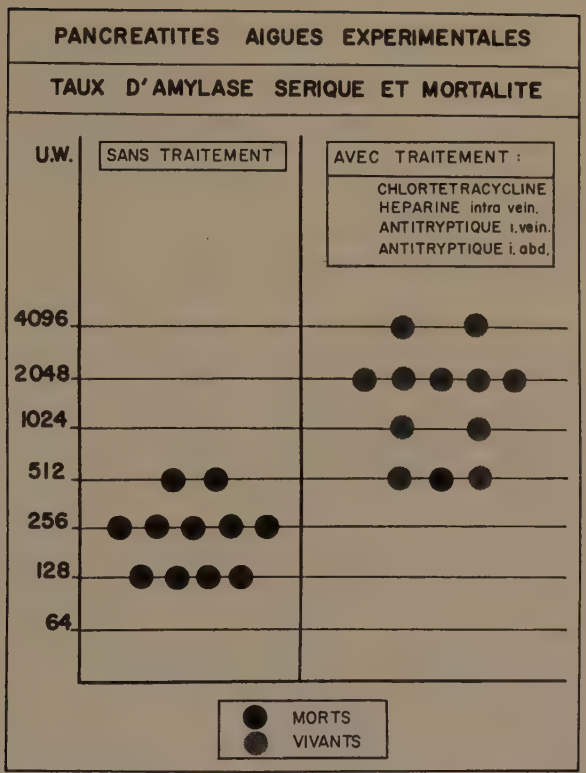

Figure 17

Pancéatites aiguës expérimentales.

Comparaison entre les taux d'amylasémie et la mortalité.

Les animaux décédés des suites de la pancréatite aiguë ne présentaient pas d'élévation marquée de la diastasémie.

est plus actif lorsqu'il est mis au contact de la région péripancréatique. Ainsi, il apparaît nettement que les enzymes peuvent avoir une action locale plus néfaste que leur action par voie générale. Cette constatation montre tout l'intérêt d'une action directe sur le foyer péripancréatique au cours des pancréatites aiguës graves, afin de pouvoir au minimum procéder à l'évacuation ou à la neutralisation des enzymes par la mise en place d'un cathéter d'instillation d'antitryptiques.

— *La chlortétracycline.* Injectée par voie intraveineuse, elle abaisse la mortalité de la pancréatite aiguë d'une façon appréciable. Nous connaissons mal les modalités d'action de cette drogue qui peut, certes, agir comme antibiotique, mais aussi comme antilipasique (MALEK — (106), ROKOS — (157-158). A ce point de vue, il est curieux de constater que l'importance des taches de cytostéatonécrose et la lipasémie ne paraissent pas être influencées par cette thérapeutique.

— *L'héparine.* Le traitement des pancréatites aiguës par l'héparine intraveineux n'est pas une innovation. Il est déjà mentionné dans le livre de L. LEGER «La chirurgie du pancréas» (91). Nous avons été surpris de l'efficacité de cette thérapeutique. Il est possible que cet anticoagulant évite des nécroses pancréatiques secondaires à des thromboses vasculaires éventuelles au niveau de la glande pancréatique. Une action antitoxique de l'héparine, dont le rôle a été montré par différents auteurs, pourrait aussi intervenir. Ces auteurs ont montré que l'héparine, même à doses faibles, évite dans une large mesure la fixation sur le foie de protéines dénaturées injectées dans le système circulatoire. Il n'est pas exclu que l'héparine puisse encore agir par d'autres mécanismes non encore éclaircis. Tout ce que l'on sait, c'est qu'au cours des pancréatites aiguës, il existe des perturbations de la coagulabilité du sang dans le sens bien souvent d'une hypercoagulabilité comme nous l'avons couramment observé chez nos chiens et comme il ressort des travaux de SHINOWARA (169) et de l'expérience clinique de MONOD-BROCA (114).

— *CY 58.* La thromboclase a été utilisée dans le but de dissoudre d'éventuelles thromboses vasculaires au niveau du pancréas. En fait cette drogue qui, en même temps, est un fibrinolytique et dont l'action par le fait s'oppose à celle du Trasylol à la fois antifibrinolytique et antitryptique, donne des résultats très décevants, puisque pratiquement tous nos animaux sont morts.

Il est même intéressant de noter que le CY 58 a eu une action péjorative puisque, du point de vue histologique, nous avons noté une aggravation des lésions hémorragiques et des lésions de nécrose par rapport aux animaux témoins. Nous pensons que le CY 58, par ses propriétés fibrinolytiques, a dû s'opposer à l'action des antifibrinolytiques de formation spontanée toutes les fois que la trypsine est libérée dans l'organisme.

— *Les corticoïdes.* L'administration de corticoïdes améliore le pronostic des pancréatites aiguës. Des travaux effectués parallèlement aux nôtres, comme ceux de M. ROUX (163-181) et de ses collaborateurs l'ont mis en évidence. Le point intéressant est que même dans les pancréatites aiguës graves que nous avons effectuées, les corticoïdes agissent encore d'une façon indiscutable.

— *Le traitement associé.* L'association de Trasylol intraveineux, de Trasylol intra-péritonéal, d'héparine et de chlortétracycline a amélioré le pronostic d'une façon indiscutable, puisque tous les animaux, sauf un, ont survécu. Ce résultat ne nous étonne pas quand on sait que chacun des traitements envisagés dans le cadre de l'association thérapeutique a apporté séparément des résultats appréciables.

De plus, il est important de souligner que l'amélioration du pronostic ressort non seulement de l'étude du pourcentage de la mortalité, mais des analyses histologiques du pancréas. Les animaux sacrifiés dans les semaines qui suivent le déclenchement de la pancréatite aiguë ont presque tous des pancréas macroscopiquement normaux. Seule l'histologie met en évidence quelques signes discrets de sclérose; la sclérose est indiscutablement plus marquée chez les animaux traités par l'un des traitements mentionnés dans l'association thérapeutique que nous avons envisagée.

b) Le pronostic de la pancréatite aiguë en fonction de la diastasémie

L'analyse des taux d'amylasémie chez chacun des chiens de toutes les séries expérimentales, l'étude des courbes moyennes d'amylasémie dans chaque série expérimentale (figures 8 et 9), enfin, l'étude de la moyenne des taux d'amylase décelés chaque heure et pendant six heures consécutives dans chaque série expérimentale (figure 16), permettent de saisir les variations de l'amylasémie en fonction du pronostic de la pancréatite aiguë. Il était logique de penser que l'administration d'un traitement efficace, d'un antidiastasique par exemple, abaisse le taux des diastases libérées dans la circulation générale, et ceci d'autant plus que le traitement devait être plus efficace. En fait, comme il ressort de la figure 16, c'est le phénomène inverse que nous avons constaté. Très schématiquement, nous pouvons dire que plus le taux d'amylase est élevé dans le sang, plus la guérison a des chances de se produire (figure 17). De prime abord, ce résultat nous a surpris, car, comme nous l'avons dit, nous pensions réellement observer le phénomène inverse. Réflexion faite, il est rationnel de penser qu'un pancréas détruit ou inhibé fonctionnellement, du fait de l'importance des lésions pancréatiques, est incapable de produire des enzymes et de les libérer. Au contraire, dans la mesure où le traitement s'avère efficace, très rapidement le pancréas reprend ses potentialités

fonctionnelles, fabrique des enzymes qui sont libérées dans le système lymphatique ou directement par la plaie du pancréas.

Ces constatations constituèrent la pierre d'achoppement d'une thèse sur l'absence de toxicité des enzymes libérées dans le torrent circulatoire, thèse qui, comme on le sait, est en opposition avec la plupart des conceptions actuelles.

Nous avons tenu, par une étude clinique, à vérifier l'exactitude de l'hypothèse à laquelle nous amèneraient nos travaux expérimentaux.

B. - ETUDE CLINIQUE

Nos 37 cas de pancréatites aiguës, dont le diagnostic a été contrôlé de façon indiscutable, soit par laparotomie, soit par examen nécropsique, peuvent être divisés en deux groupes :

- au premier groupe appartiennent 18 malades pour lesquels l'évolution de la pancréatite aiguë fut fatale;
- dans le deuxième groupe, nous trouvons 19 malades où le pronostic de la pancréatite aiguë fut favorable.

1) LES FAITS

A propos de l'étude de ces observations, nous avons essayé de retrouver parmi les arguments biologiques, cliniques, anatomo-histologiques et thérapeutiques que nous avons dégagés, ceux qui pouvaient vérifier ou infirmer cette notion classique de toxémie enzymatique.

a) Arguments biologiques :

Nous avons essayé de déterminer les taux de diastasémie au cours de l'évolution des pancréatites aiguës.

Dans la majorité des cas, seul le dosage de l'amylase a été effectué, mais nous savons d'après les travaux de A. BERNARD et d'après les résultats de notre expérimentation, que les taux d'amylase, de lipase et de trypsine semblent évoluer de façon analogue dans le sang. Le dosage de l'amylase permettrait donc en même temps d'apprécier les variations des autres enzymes. La figure n° 5 exprime les taux les plus élevés d'amylase décelés au cours de l'évolution de chacun de nos cas de pancréatite aiguë. Nous constatons que dans 20 cas sur 30, l'amylasémie est normale, bien que le diagnostic de pancréatite aiguë soit indiscutable.

De plus, le taux d'amylase est normal chez 8 des 14 malades où l'évolution fut défavorable. C'est en particulier dans les formes les plus sévères que nous avons noté les chiffres d'amylase les plus bas.

Nous en concluons :

- que l'hyperamylasémie est loin d'être un test fidèle de pancréatite aiguë. Ce résultat est confirmé par le travail de SARLES (165) qui trouve un taux élevé d'amylase dans 15 cas seulement sur 51 malades atteints de pancréatite aiguë. Nous nous trouvons en opposition avec la statistique d'ABRUZZO et COFFEY (1) qui, sur 53 cas de pancréatites aiguës, décèlent une hyperamylasémie dans 52 cas;
- qu'une amylasémie normale va très souvent de pair avec une évolution grave de la pancréatite aiguë.

b) Arguments cliniques

On sait qu'au cours des pancréatites aiguës, un certain nombre de manifestations cliniques, les troubles psychiques et rénaux en particulier, sont attribuées à une hyperdiastasémie, autrement dit à la toxémie enzymatique (A. BERNARD).

1) Troubles psychiques :

Nous avons tenté d'établir une corrélation entre les taux d'amylasémie et les manifestations encéphaliques mises classiquement sur le compte de la toxémie enzymatique.

a) Diastasémie normale avec manifestations encéphaliques

Les observations suivantes qui étudient en parallèle les signes cliniques, les taux d'amylasémie et les lésions anatomo-histologiques, mettent bien en évidence l'absence de corrélation entre les données biologiques et la gravité de l'atteinte clinique.

Observation n° 2 :

PRE. Eugène, âgé de 42 ans, admis pour syndrome douloureux épigastrique, associé à des vomissements d'apparition brutale. Contracture épigastrique.

Intervention: pancréas infiltré et verdâtre. Drain dans l'arrière cavité. Décès 8 jours après le début d'un accès délirant avec hyperthermie.

Amylasémie : — 32 U.W.
— 8 U. W.

Autopsie : non faite.

Observation n° 3 :

FRA. Léonie, âgée de 51 ans, admise pour violentes douleurs

épigastriques irradiant dans le dos avec vomissements et arrêt des gaz et des matières.

Intervention : pancréas présentant des infiltrations ecchymotiques. Injection locale d'anti-enzymes. Dans les suites, hématémèses et fistule pancréatique. Décès en hyperthermie avec troubles psychiques de type confusionnel.

Amylasémie : — 32 U.W.
— 32 U.W.
— 16 U.W.
— 16 U.W.
— 8 U.W.

Observation n° 7 :

DEM. Albert, âgé de 28 ans, admis pour syndrome douloureux aigu épigastrique.

Intervention : pancréas oedématié et hémorragique. Important hématome péripancréatique. Nombreuses taches de cytostéatonécrose. Dans la suite, accès d'obnubilation avec manifestations délirantes intermittentes conduisant au coma. Ces troubles psychiques sont passagers, mais l'évolution ultérieure est compliquée par l'apparition d'un pseudo-kyste, puis d'une fistule colique gauche et d'une fistule sur le grêle qui entraîne la mort en quelques jours.

Amylasémie : — 32 U.W.
— 32 U.W.
— 8 U.W.

Autopsie : Mésentère présentant de nombreuses taches de cytostéatonécrose. Phénomènes de thrombose vasculaire au niveau du colon. Pancréas nécrotique.

Observation n° 9 :

GUT. Léon, âgé de 57 ans, malade phlétorique et éthylique admis pour violentes douleurs épigastriques.

Intervention : Nombreuses taches de cytostéatonécrose. Lésions oedémateuses et hémorragiques du pancréas. Dans les suites, état confusionnel avec perte de connaissance transitoire. Décès 9 jours après le début des douleurs.

Amylasémie : — 32 U.W.

Autopsie: Importantes lésions de néphrite épithéliale aiguë et toxique. Lésions vasculaires associées à type de thrombose veineuse. Pancréas nécrosé.

Observation n° 15 :

HUH. Lucie, âgée de 34 ans, présentant des douleurs violentes dans l'hypochondre droit avec vomissements et diarrhées.

Intervention: nombreuses taches de cytostéatonécrose. Volumineux hématome de la loge pancréatique avec nécrose totale du pancréas. Cholécystostomie après ablation de nombreux calculs. Dans les suites, épisodes répétés de désorienta-

tion psychique avec perte de connaissance. Crises de tétanie généralisées aux 4 membres cédant aux injections de calcium. Décès par collapsus irréversible.

Amylasémie : — 32 U.W.
— 32 U.W.

Autopsie : Nécrose pancréatique. Erosion des vaisseaux spléniques avec gros hématome. Néphrite épithéliale aiguë. Lésions hépatiques de type toxique.

Ainsi, nous voyons évoluer des pancréatites aiguës graves aboutissant plus ou moins rapidement à la mort au cours desquelles sont apparues et souvent d'une façon transitoire, mais répétée, des accidents encéphaliques. Une toxémie enzymatique ne semble pas à même de les expliquer, puisque la diastasémie est restée constamment normale ou inférieure à la normale.

En outre, les contrôles autopsiques mettent en évidence des lésions à distance (foie, rein, colon, rate, cytostéatonécrose disséminée) attribuées classiquement à la toxémie enzymatique, mais dans aucun de ces cas une hyperdiastasémie ne fut notée.

b) Hyperdiastasémie sans trouble psychique

— *au cours des pancréatites aiguës*

Nous avons observé aussi bien dans les cas à évolution fatale que dans les cas à évolution favorable, des hyperamylasémies sans trouble psychique. Ainsi, l'hyperdiastasémie, au cours des pancréatites aiguës, n'a pas évolué de pair dans nos observations avec des perturbations encéphaliques.

— *en-dehors des cas de pancréatite aiguë*

Nous pouvons faire état de 4 observations d'hyperamylasémie évoluant entre 512 et 1024 U.W., alors même que le pancréas n'était pas atteint. Il s'agit d'un cas de hernie hiatale étranglée, d'une colique néphrétique compliquant une lithiase uretérale, d'une cholécystite aiguë et d'une occlusion intestinale.

De plus, dans les nombreuses observations d'hyperamylasémie extra-pancréatique, rapportées dans la littérature, aucun trouble psychique n'a été observé, alors que les taux d'amylase pouvaient atteindre 1600 U. Somogyi comme dans un cas d'occlusion intestinale de POLLOCK (143). BURNETT et NESS (29), de leur côté, ont mis en évidence, dans des perforations ulcéreuses, des hyperamylasémies variant de 500 IJ.S. à 1300 U.S. Ces mêmes constatations ont été faites par PROBSTEIN (147), MALINOWSKI (107), WILSON et SEABROCK (195); CULOTTA et HOWARD (41) décèlent des taux élevés dans l'alcoolisme aigu, SMOLEK (173) au cours de traumatismes crâniens.

Groupe de 18 cas de pancréatites aiguës ayant évolué vers la mort

n°	Année	Age	Sexe	SANG					URINES				
				Amylase u. w.	CL	Na	K	Urée	Urée	Alb.	G.R.	G.B.	Cyl.
1	1963	52	F	16	100	141,2	5,44	0,70	6	++	++	++	
2	63	42	H	32	91,5	127	5	0,52	9,6				
3	63	52	F	32	60	129	4,53	0,37	24		++	++	
4	62	63	F		98			1,24	18		+		
5	62	61	H	128	98			0,56					
6	61	28	F	256	107	116	4,44	2,64		++++	++		++
7	61	26	H	32	98	133,8	4,53	0,61	48				
8	61	29	H	64	93	123,8	4,20	0,35	19,2		+	+	
9	61	57	H	32	99	126	4,59	0,85	14,4			+	
10	61	63	F		98	135,2	7,05	0,29				+	
11	61	60	H	128	105	120,5	4,87	1,20	21,6	+	+++	++	
12	60	65	F	128	84	121,8	7,23	1,96	3,6		+	+	
13	60	23	H	64	95,5	139,2	5,23	0,52	13,6				
14	60	41	F	512	98	128	5,08	1,02					
15	56	34	F	32	91	128	5,4	0,46	27,6	+			
16	54	60	H		103	128	1,85	0,43		+		+	
17	53	54	F		102	130	4	1,54					
18	52	65	H	128	98		7	1,81				++	+++

Etude comparée des taux d'amylase d'électrolytes, de l'urée et des signes de souffrance rénale.

Groupe de 19 cas de pancréatites aiguës ayant évolué vers la guérison

n°	Année	Age	Sexe	SANG					URINES				
				Amylase u. w.	CL	Na	K	Urée	Urée	Alb.	G.R.	G.B.	Cyl.
19	1963	40	F	16	109	136	3,92	0,42				+	
20	63	67	H	16	105	139	3,92	0,62			+	+	
21	63	32	H	256	102	139	5,44	0,16	0,16	+	+	+	+
22	63	42	H	16	98,8	125	4,38	0,28			++		
23	63	36	H	64	105	130	3,97	0,35		+	+	+	
24	62	34	H	128	98	143	4,97	0,20				+	
25	62	62	H	128	110	137	5,83	0,52			+	+	
26	62	37	H	64	98	136,5	4,38	0,50	34,8				
27	62	61	H	32	107	150	4,97	0,50	38,4	++	+	+	++
28	61	22	F	128	107	130	4,64	0,36		++	+	+	
29	61	27	H	16	107	144	4,2	0,31	10,8	+++	++	+	
30	58	25	F	32	103	139	4,5	0,34	25,3				
31	57	49	F	64	69	132	4,5	0,30					
32	57	20	F		98	134	3,05	0,55				++	
33	57	44	H		100	143	5,75	0,36	37,2			+	++
34	56	45	H	64	93	120	5,7	0,31					
35	54	50	H		100	132,5	4,7	0,48	27,6			+	
36	52	49	H	32	100			0,19				+	+
37	52	42	H	32	87			0,38					

Etude comparée des taux d'amylase d'électrolytes, de l'urée et des signes de souffrance rénale.

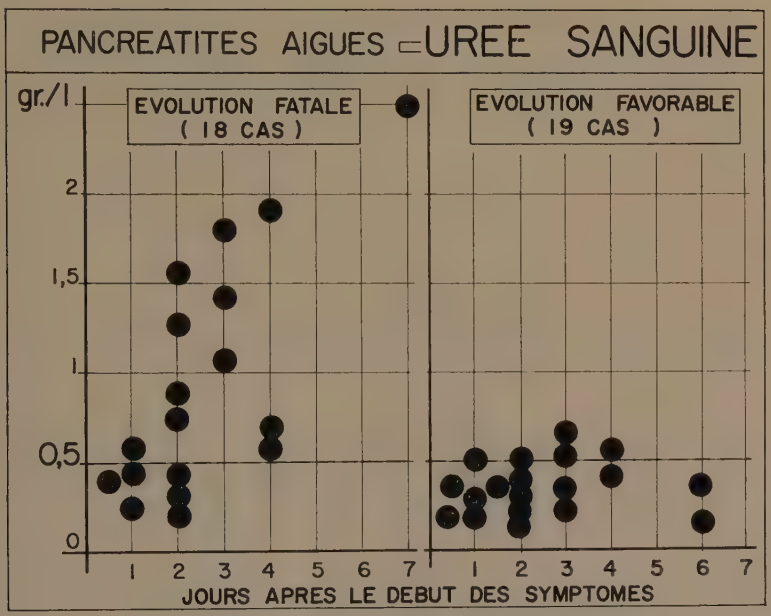

Figure 18

Pancréatites aiguës humaines.

Valeurs des taux de l'azotémie dans deux séries de pancréatite aiguë à évolution favorable et mortelle.

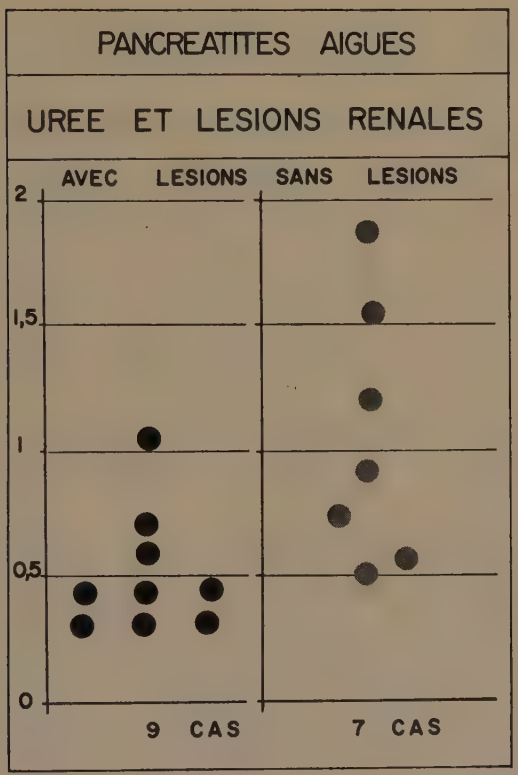

Figure 19

Pancréatites aiguës humaines.

Absence de corrélation entre les lésions histologiques rénales et les valeurs des taux d'urée sanguine.

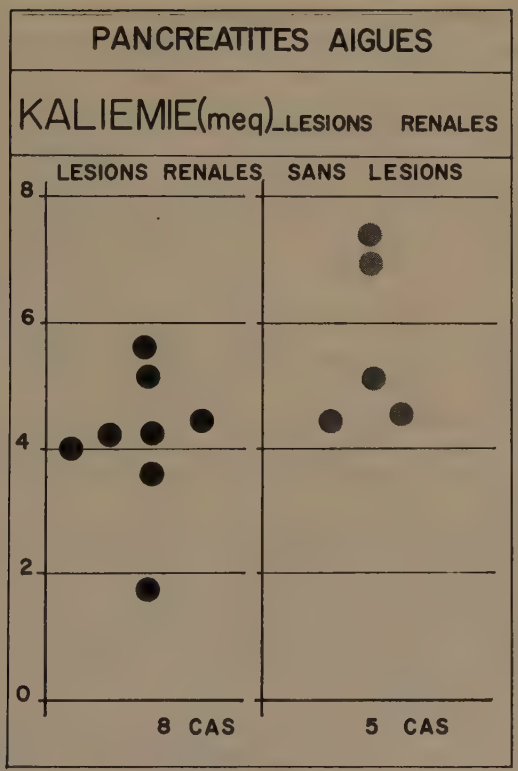

Figure 20

Pancréatites aiguës humaines.

Absence de corrélation entre les lésions histologiques rénales et les valeurs des taux de potassium sanguin.

A la suite de ces observations, on peut donc penser qu'il n'existe aucun rapport entre l'importance de l'amylasémie et les manifestations psychiques attribuées classiquement à la toxémie enzymatique.

2) Troubles rénaux

Au cours des pancréatites aiguës que nous avons observées, nous avons pu noter des troubles rénaux d'intensité variable chez la plupart de nos malades. Chez un certain nombre, il s'agissait d'une simple leucocyturie, chez d'autres on notait l'existence de cylindres, chez d'autres enfin l'oligurie était nette; dans trois cas, elle fut suivie d'anurie.

Parallèlement, nous avons retrouvé des troubles électrolytiques portant sur le sodium, le chlore et surtout le potassium. De plus, les taux d'urée pouvaient atteindre des chiffres assez élevés (tableaux page 75 et 76), en particulier dans les formes à évolution mortelle (figure 18).

Il ne semble pas exister de corrélation entre l'augmentation du taux des diastases et les signes biologiques d'atteinte rénale. C'est ainsi que nous n'avons pas retrouvé de rapport direct entre la présence d'albumine, de globules rouges, de leucocytes ou de cylindres dans les urines et le taux de l'amylasémie.

Il en est de même du taux d'urée sanguine. Certes, nous avons pu observer, dans les formes à évolution mortelle, des taux élevés d'azotémie (figure 18), alors que l'amylasémie était supérieure à la normale, mais il s'agissait de malades présentant, par ailleurs, des désordres électrolytiques sévères. Paradoxalement, l'examen histologique des reins de ces malades présentant des taux élevés d'urée ou de potassium dans le sang n'a pas obligatoirement permis de retrouver des lésions anatomiques (figures 19 et 20).

c) Arguments histologiques

Ces notions biologiques et cliniques sont confirmées par les éléments anatomiques suivants :

Lésions encéphaliques

Nous ne pouvons pas faire état d'examens histologiques de cerveau de malades décédés de pancréatite aiguë. Néanmoins, nous avons toutes les raisons de penser que les lésions évoquées comme caractéristiques de la toxémie enzymatique au cours des pancréatites aiguës n'ont aucune particularité qui permette de prouver leur spécificité :

— On conçoit mal que des troubles transitoires de quelques heures survenant par épisodes successifs, séparés par des intervalles libres de plusieurs jours puissent reposer sur des lésions anatomiques définitives.

— On a vu qu'il n'existait aucun parallèle entre l'augmentation de l'amylasémie, tout au moins dans nos observations, et l'existence des troubles encéphaliques. Chez nos malades, il s'agissait pourtant de formes graves de pancréatite aiguë avec cependant un taux d'amylase normal ou inférieur à la normale.

— La spécificité des lésions histologiques décrites au cours des pancréatites aiguës est contestable. On décrit généralement comme lésions spécifiques :

- des zones de démyélinisation dont la topographie prédominante périvasculaire serait caractéristique;
- de l'oedème cérébral interstitiel;
- des pétéchies au pourtour des vaisseaux.

Or, il se trouve que des lésions de démyélinisation peuvent se rencontrer au cours d'affections qui ne sont pas d'origine pancréatique, telles que les brûlures et le crush syndrome. Les lésions d'oedème interstitiel sont tout à fait banales dans nombre d'affections cérébrales. Il en est de même des hémorragies périvasculaires qui, en particulier, peuvent s'observer au cours de l'anoxie.

On ne voit pas pourquoi la topographie pontocérébelleuse des lésions (BERTRAND) — (17) pourrait évoquer particulièrement une affection pancréatique.

Lorsqu'on abandonne le domaine pur de l'histologie et qu'on se rapporte aux observations sur lesquelles semble reposer cette hypothèse de toxémie enzymatique, on s'aperçoit en fait que le tableau anatomo-clinique de chacune d'elles est assez complexe.

a) Tel par exemple le cas de l'observation de VOGEL (185-186) à laquelle on a l'habitude de se rapporter. Il existe certes des pétéchies et des lésions de la substance blanche au niveau du cerveau, mais il s'agit d'une femme hypertendue à 250 de maxima avec un début d'insuffisance cardiaque chez laquelle une sympathectomie suivie d'areflexie et d'oligurie entraîne la mort en 72 heures. L'autopsie révèle une pancréatite aiguë ainsi que des lésions focales des surrénales, du myocarde et des ovaires.

b) De même, l'important mémoire de ROTHERMICH et VON HAAM (160) repose sur une analyse de 7 malades, mais il s'agit «de malades d'asile, âgés, avec des tares diverses. Plus encore, les lésions pancréatiques qu'ils présentent sont généralement très atténuées. Les foyers de nécrose ne dépassent pas la taille d'une tête d'épingle: parfois même, ils sont inapparents et d'ordre purement histologique. Il n'existe, dans cette statistique, qu'un seul cas de pancréatite aiguë nécrotique. Les troubles neurologiques faits d'anxiété, de troubles de la conscience et du langage et d'une spasticité prononcée nous semblent davantage être le fait de lésions «céré-

brales d'ordre atrophique et artérioscléreux avec de nombreux petits foyers malaciques anciens ou récents dans la substance blanche» (BERTRAND). Dans trois cas sur sept seulement, il n'existait pas de lésions séniles vasculaires. Le cerveau ne présentait que des pétéchies et un oedème interstitiel.

c) Quant à l'observation de BALO, les dégénérescences myéliniques massives de l'album central allaient de pair avec des foyers de nécrose pancréatique et une sclérose diffuse, mais ce malade était atteint de périartérite noueuse.

Ainsi, il ne semble pas exister de lésions spécifiques cérébrales des pancréatites aiguës et toutes les observations sur lesquelles on voulait faire reposer la théorie de la toxémie encéphalique, sont très complexes. On ne peut leur accorder une valeur définitive.

Lésions rénales

Les lésions rénales sont d'intensité variable, parcellaires ou non, et se présentent sous des aspects histologiques différents.

La nécrose corticale bilatérale : elle est rare et parcellaire comme dans l'observation de DUCROT (47), diffuse comme dans l'observation de BEISEL W. R. (10). Nous ne l'avons jamais rencontrée.

Néphrite tubulo-interstitielle : c'est la lésion la plus fréquente dans nos observations. Les glomérules sont vides de sang et un oedème interstitiel dissocie les tubes qui sont le siège de lésions dégénératives. Les tubes contournés sont atteints d'un processus de dégénérescence granuleuse. LYNCH (1954) — (102) avait décrit des cristaux hyalins dans la lumière des tubes et des gouttelettes graisseuses dans les capillaires des glomérules ainsi que dans les espaces intertubulaires, la lumière des tubes contournés et la paroi des veines.

Les lésions rénales que présentaient nos malades ne sont pas à mettre en rapport avec une toxémie enzymatique. Dans nos observations, en effet, elles sont le fait, dans un certain nombre de cas, de pancréatites aiguës graves évoluant avec un taux d'enzymes normal. Par ailleurs, des lésions analogues sont couramment rencontrées au cours d'affections extra-pancréatiques telles que les toxi-infections et les brûlures.

Lésions hépatiques

Il existe, au cours des pancréatites aiguës, des lésions hépatiques de plusieurs types: schématiquement, on distingue des lésions diffuses et des lésions parcellaires.

a) lésions parcellaires.
Elles sont de deux types :

Lésions infarctoïdes (type 1)

Ces lésions à base périphérique et à sommet hilaire sont des nécroses limitées en périphérie par un liséré hémorragique. Il n'y a pas de transition entre chaque zone.

Lésions de nécrose franche (type 2)

Elles intéressent plusieurs groupes de lobules, sans zone de transition. Les vaisseaux sont sains ou thrombosés.

b) *Lésions diffuses* (type 3)

Ce sont des zones de nécrose cellulaire par cellules isolées avec toutes les variétés de nécrose, depuis la dégénérescence vacuolaire jusqu'à la nécrose par coagulation. Il est habituel de retrouver une dissociation des travées hépatiques, une extravasation des globules rouges dans les sinusoïdes et une veine centro-lobulaire dilatée.

Ces lésions, qu'elles soient parcellaires ou diffuses, ne sont pas spécifiques des pancréatites aiguës. Les lésions parcellaires sont d'origine vasculaire et résultent dans leur type infarctoïde de la thrombose extensive du système porte. Quant aux lésions diffuses, elles ne sont pas le propre des pancréatites aiguës, puisqu'on les retrouve au cours d'affections diverses comme les brûlures, le crush syndrome, les défaillances circulatoires aiguës et les accidents de l'anesthésie au chloroforme.

d) Arguments thérapeutiques

Le traitement par les antitryptiques intraveineux au cours des pancréatites aiguës avait soulevé de grands espoirs. On avait même pensé que le pronostic redoutable de la pancréatite aiguë était transformé.

Un certain recul et l'analyse de statistiques où, seules, rentraient en ligne de compte des observations de pancréatite aiguë nettement authentifiées, incitèrent à plus de modération dans l'appréciation de la valeur de ce traitement. On sait d'ailleurs que certains chirurgiens comme NARDI (121-122) à la suite d'études expérimentales, n'accordent qu'un crédit limité à l'administration d'antitryptiques intraveineux. Il en est même actuellement qui considèrent cette drogue comme parfaitement inefficace (CREUTZFELDT) — (40).

Sans vouloir prendre parti dans ce problème que les statistiques cliniques ne peuvent résoudre du fait que l'on s'adresse à des malades très différents, nous ne ferons que présenter le résultat d'une statistique qui relate la mortalité observée chez 20 malades trai-

tés par le Trasylol intraveineux. Il s'agit là de pancréatite aiguë vérifiée par l'autopsie ou l'acte chirurgical, c'est-à-dire de pancréatite aiguë suffisamment grave pour avoir entraîné la mort, ou une décision opératoire. Sur 20 malades traités au Trasylol, 10 sont morts, 10 guérirent. La mortalité est donc de 50%.

Il ne semble pas, avec toutes les réserves que l'on doit apporter à la valeur de cette statistique, que le Trasylol améliore grandement la situation. Ces constatations cliniques et biologiques furent confirmées par notre expérimentation.

2) INTERPRETATIONS DE NOS DONNEES CLINIQUES

Les constatations biologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques auxquelles l'analyse de nos observations nous a amenées, nous permettent de mettre en doute la réalité de la toxémie enzymatique.

La plupart des arguments invoqués par ceux qui la défendent, ne reposent pas sur des bases indiscutables. De plus, nous apportons un certain nombre de données qui ne paraissent pas compatibles avec son existence même.

a) La conception classique de la toxémie enzymatique ne repose pas sur des bases indiscutables :

Elle repose essentiellement sur l'analyse des lésions histologiques retrouvées au cours des pancréatites aiguës, au niveau de certains tissus ou organes éloignés du pancréas. Or, nous avons vu que les lésions histologiques retrouvées au niveau du cerveau comme au niveau du rein et du foie, n'étaient pas spécifiques des pancréatites aiguës et pouvaient s'observer dans des affections telles que les brûlures, le crush syndrome, les défaillances cardiaques ou certains accidents d'anesthésie au chloroforme.

On ne peut donc pas évoquer une lésion donnée pour faire état de l'action spécifique des enzymes. Ainsi, cet argument essentiel pour les défenseurs de la théorie de la toxémie enzymatique est plus que discutable.

b) Nos arguments personnels semblent fortement l'ébranler :

Les lésions de cytostéatonécrose sont liées à une dissémination par voie lymphatique :

— L'existence des taches de cytostéatonécrose très éloignées du pancréas, — on en rencontre dans le médiastin, le fémur et dans les côtes, — ne pouvaient, dans l'esprit des partisans de la théorie de la toxémie enzymatique, s'expliquer que par diffusion des enzymes

par voie sanguine. Or, nous pensons avoir montré dans une étude de la diffusion des enzymes dans l'organisme, que ces taches de cytostéatonécrose répondaient à une dissémination des enzymes non pas par voie sanguine, mais par voie lymphatique. C'est par voie lymphatique vraisemblablement que la lipase par voie rétrograde à partir du pancréas envahit le péritoine, l'épiploon, voire même le médiastin, le petit bassin et le squelette, comme nous avons eu l'occasion de l'observer.

Absence de corrélation entre les lésions anatomiques et le taux de la diastasémie :

Le fait d'avoir observé des diastasémies inférieures à la normale, ou normales, alors même que l'on rencontrait à l'examen histologique des lésions attribuées à la toxémie enzymatique, semble bien montrer combien l'hyperdiastasémie est un phénomène secondaire, voire même accessoire au cours de l'évolution des pancréatites aiguës.

Absence de corrélation entre les signes cliniques et la diastasémie

La constatation d'hyperdiastasémie au cours d'affections qui ne concernent pas directement le pancréas, enlève beaucoup de poids aux arguments des défenseurs de la théorie de la toxémie enzymatique. Cette théorie est encore rendue plus discutable par le fait que bien souvent les pancréatites aiguës graves qui donnent lieu aux divers troubles de la soi-disante toxémie enzymatique ne s'accompagnent pas obligatoirement d'hyperdiastasémie. La diastasémie est en général faible.

Action des antitryptiques

Même le traitement par les antitryptiques I. V. au cours des pancréatites aiguës a apporté, avec un certain recul, un argument opposé à celui que les défenseurs de la théorie de la toxémie enzymatique attendaient. Si les antitryptiques ont une action locale au niveau du pancréas dans les pancréatites aiguës peu sévères, ils apparaissent inactifs dans les pancréatites aiguës graves hémorragiques et nécrosantes. Si on admet la réalité de la toxémie enzymatique, on comprend mal alors l'inefficacité des antitryptiques dans les pancréatites aiguës nécrosantes et hémorragiques.

C. - CONCLUSIONS

La théorie de la toxémie enzymatique paraissait expliquer nombre des aspects physio-pathologiques observés au cours des pancréatites aiguës. Les arguments expérimentaux et cliniques que

nous avons avancés semblent compromettre la valeur de cette théorie. Notre travail laisserait un vide si, en quelques lignes, nous ne tentions d'indiquer, avec les données que nous possédons, dans quel sens nous entrevoyons la physiopathologie de l'affection.

Parmi les facteurs qui semblent déterminer la symptomatologie et l'évolution de la pancréatite aiguë, nous en retenons trois qui pourraient tenir une place prépondérante :

1. — L'action locale des enzymes libérées dans la région péripancréatique;
2. — les phénomènes de toxémie non enzymatique;
3. — les troubles électrolytiques.

L'action locale des enzymes libérées au pourtour du pancréas :

Si les enzymes introduites dans le torrent circulatoire ne nous apparaissent pas particulièrement agressives, les enzymes libérées dans la région rétropéritonéale au contact des filets sympathiques et des plexus nerveux qui entourent les gros vaisseaux sont à même de provoquer des désordres graves. Un état de choc peut en être une des manifestations avec les phénomènes douloureux particulièrement accusés habituellement rencontrés. De plus, l'irritation des plexus sympathiques qui se rendent aux divers organes tels que le rein ou le foie, peut engendrer des lésions vasculaires rénales ou hépatiques. C'est peut-être là, avec la toxémie non enzymatique, l'origine des lésions histologiques rencontrées au niveau du rein ou du foie. Au niveau de ce dernier, certaines lésions n'affectent-elles pas une disposition infarctoïde ? L'importance de l'action locale des enzymes expliquerait l'effet thérapeutique favorable des antitryptiques lorsqu'ils sont mis au contact du pancréas.

La toxémie non enzymatique

Les lésions observées au niveau du rein, du cerveau et du foie pourraient être liées à la présence dans le système vasculaire de produits libérés à l'occasion de la nécrose pancréatique.

Ainsi, il se produirait dans les pancréatites aiguës des phénomènes analogues à ceux que l'on observe dans le crush syndrome, les brûlures ou les toxi-infections et nous tenons à rappeler ici que les lésions histologiques du foie et du cerveau sont superposables dans ces trois types d'affections.

Une protéine toxique dénaturée, l'hémine dérivée de l'hémoglobine a même été accusée (NEMIR) — (126) d'être à l'origine d'un certain nombre de troubles observés au cours des pancréatites aiguës.

Ainsi, il conviendrait de considérer la pancréatite aiguë comme une affection évoluant, lorsqu'elle est grave, sous l'aspect d'une toxémie de nature complexe faisant intervenir des protéines dénaturées dues à la nécrose.

Les troubles électrolytiques

La présence de troubles électrolytiques au cours des pancréatites aiguës est fréquemment notée. Ces troubles électrolytiques sont à l'origine de manifestations cliniques diverses. Certaines azotémies transitoires pourraient leur être secondaires. Les troubles psychiques et les accidents de tétanie trouveraient leur explication dans des désordres métaboliques et électrolytiques cellulaires et extracellulaires.

TROISIEME PARTIE

CONCLUSIONS GENERALES

L'analyse de 170 cas de pancréatites aiguës expérimentales réalisées chez le chien et une étude clinique portant sur 37 malades ont permis d'envisager avec des données nouvelles le tableau de la diffusion des enzymes et celui de leur toxicité au cours des pancréatites aiguës.

A. - LA DIFFUSION DES ENZYMES

1) Diffusion par voie lymphatique

a) Des acini, les enzymes peuvent emprunter quatre voies différentes pour se déverser dans la circulation générale :

- **une voie directe du pancréas à la citerne de Pecquet**

Ce réseau lymphatique a été décrit anatomiquement par HOGGAN. Nous avons vu qu'il répondait à une réalité physio-pathologique. Classiquement, les lymphatiques interviennent pour résorber les enzymes contenues dans la cavité péritonéale. Or, il apparaît dans le canal thoracique des enzymes à des taux importants dans les minutes qui suivent le début de la pancréatite aiguë, alors qu'il n'existe encore aucun épanchement intra-abdominal.

- **la voie indirecte pancréato-péritonéale**

Certains lymphatiques du pancréas gagnent la citerne de Pecquet en passant par le péritoine prépancréatique.

- **la voie péritonéale classique**

Nous ne la contestons pas, mais elle semble prendre le relai de la voie directe au cours de l'évolution de la pancréatite aiguë.

- **la voie cholédocienne**

Il existe dans la lumière cholédocienne, au cours de certaines pancréatites aiguës, des taux élevés d'amylase. Nous pensons

qu'une telle voie de dissémination est possible quand on sait que les enzymes pancréatiques peuvent expérimentalement passer du cholédoque dans la circulation générale. Cette diffusion se ferait par l'intermédiaire des vaisseaux lymphatiques du foie, selon un mécanisme décrit par MALLET-GUY au cours des ictères expérimentaux.

b) La lipase pourrait, d'une façon élective, être résorbée par le système lymphatique.

c) Les taches de cytostéatonécrose semblent bien être liées à l'action de la lipase que dissémine le système lymphatique. A cet égard, les expériences de PERRY sont corroborées par nos constatations cliniques et expérimentales.

d) Selon nos données cliniques et expérimentales, les épanchements pleuraux et péricardiques rencontrés parfois lors de l'évolution des pancréatites aiguës, répondent à une pathogénie lymphatique.

2) Diffusion par voie sanguine

L'importance de la diffusion des enzymes par voie lymphatique ne doit pas nous faire sous-estimer la réalité d'une diffusion directe, tout au moins temporaire, par voie sanguine.

3) Diffusion locale

La diffusion locale, et plus particulièrement celle qui se produit au niveau de l'espace rétropéritonéal, est indiscutable. Ses conséquences physiopathologiques peuvent être graves.

B. - LA TOXICITE DES ENZYMES

La notion classique de toxémie enzymatique ne nous paraît pas correspondre à la réalité. Les arguments que nous avançons pour défendre notre thèse sont d'ordre expérimental et clinique.

1) Arguments expérimentaux

La mortalité chez les chiens atteints de pancréatites aiguës est inversement proportionnelle à la diastasémie. L'efficacité d'une thérapeutique a pour corollaire une augmentation de la diastasémie.

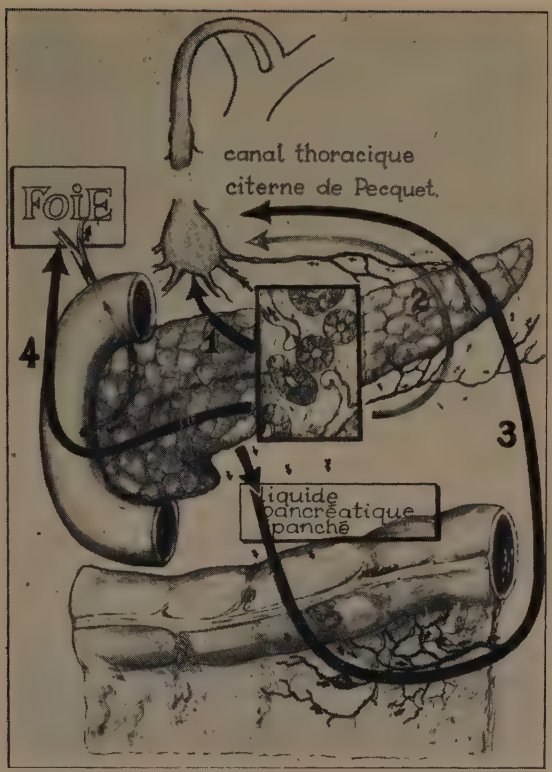

Planche I

Les pancréatites aiguës.

Les voies lymphatiques de la diffusion des enzymes au cours des pancréatites aiguës :

1) la voie directe du pancréas à la citerne de PECQUET;

2) la voie indirecte pancréato-péritonéale (petit circuit lymphatique de MONTALDO);

3) la voie péritonéale classique (grand circuit lymphatique de MONTALDO);

4) la voie bilio-lymphatique.

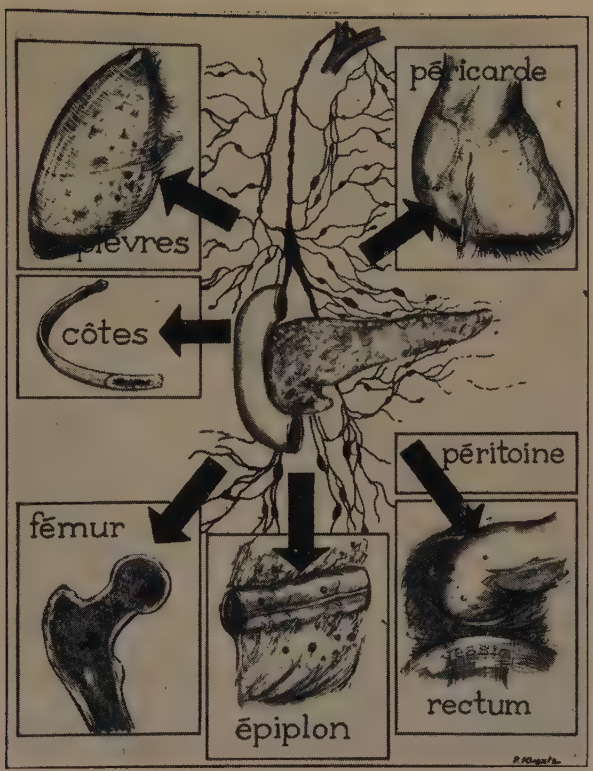

Planche II

Les pancréatites aiguës.

Diffusion des enzymes par voie lymphatique. Dissémination des lésions vers la cavité péritonéale, la cavité thoracique (médiastin, plèvre, péricarde) et le squelette (fémur, côtes....).

2) Arguments cliniques

Une pancréatite aiguë nécrotico-hémorragique mortelle évolue fréquemment avec une amylasémie normale. Une hyperdiastasémie, en-dehors des pancréatites aiguës ne s'accompagne d'aucun trouble.

Les manifestations encéphaliques et rénales mises classiquement sur le compte de la toxémie enzymatique, peuvent s'observer en-dehors des hyperdiastasémies. Elles apparaissent souvent alors que la diastasémie est normale.

Contrairement à ce qui est généralement admis, les lésions histologiques décelées au niveau du rein et du foie au cours des pancréatites aiguës, n'ont rien de spécifique. Elles sont rencontrées dans des affections telles que les brûlures, le crush syndrome et les toxi-infections.

Ainsi le syndrome de la pancréatite aiguë ne serait pas celui d'une toxémie enzymatique. Les troubles observés pourraient être mis sur le compte de plusieurs facteurs, parmi lesquels :

- l'action nocive des enzymes libérées localement dans la région péripancréatique;
- l'action toxique des produits de nécrose pancréatique véhiculés par le sang (toxémie non enzymatique);
- les troubles hydroélectrolytiques.

VU
STRASBOURG, le 31. 5. 1965
LE PRESIDENT DE THESE
Signé A. G. WEISS

VU
STRASBOURG, le 31. 5. 1965
LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Pour le Doyen
L'assesseur
Signé J. CALLOT

VU et PERMIS D'IMPRIMER
STRASBOURG, le 1. 6. 1965
LE RECTEUR DE L'ACADEMIE
PRESIDENT DU CONSEIL DE
L'UNIVERSITE
Pour le Recteur
Le Doyen Délégué
Signé G. LIVET

BIBLIOGRAPHIE

(1) ABRUZZO J. L., HOMA M., HOUCK J. C., COFFEY R. J.
Significance of the serum amylase determination
Ann. Surg. 1958 — *147* — 921-936.

(2) AMERSON J. R., HOWARD J. M., VOWLES K. D.
The amylase concentration in serum and peritoneal fluid following acute perforation of gastroduodenal ulcers
Ann. Surg. 1958 — *147* — 245-250.

(3) ARCHIBALD E. W.
Acute oedema of the pancreas. A clinical and experimental study
Ann. Surg. 1929 — *90* — 803-816.

(4) BAINBRIDGE F. A.
The lymph flow from the pancreas
J. Physiol. 1905 — *31* — 1-7.

(5) BALO J. et BANGA I.
cité par BEAUVIEUX
Vie Méd. 1964 — *45* — 1213-1220.

(6) BALO J. et BANGA I.
Elastase and elastase inhibition
Nature 1949 — *164* — 491-495.

(7) BALO J. et BANGA I.
Elastase activity in pancreatic extract
Biochem. J. 1950 — *46* — 384-390.

(8) BALO J. et BANGA I.
Elasto-mucoproteinase and collagen-mucoproteinase; the mucolytic enzymes of the pancreas
Nature 1956 — *178* — 210.

(9) BECK I. T., KAHN D. S., SOLYMAR J., McKENNA R. D., ZYLBERSZAC B.
The role of pancreatic enzymes in the pathogenesis of acute pancreatitis. Comparison of the pathologic and biochemical changes in the canine pancreas to intraductal injection with bile and with trypsin
Gastroenterology 1964 — *46* — 531-542.

(10) BEISEL W. R., HERUDON E. C., MYERS J. L., STONES L.
Acute renal failure as a complication of acute pancreatitis
Arch. Int. Med. 1959 — *104* — 539-543.

(11) BERNARD A.
Les pancréatites aiguës
Doin Ed. 1963 — 439 pages.

(12) BERNARD A.
La pancréatite aiguë. Toxémie enzymatique
Presse Médicale 1959 — 67 — 2351-2353.
Le couple trypsine-histamine dans la pancréatite aiguë
Presse Médicale 1959 — 67 — 1207-1209.

(13) BERNARD A., DELATTRE A., LAMELIN P.
Le rôle de la trypsine dans la pancréatite aiguë
Arch. Mal. App. Dig. 1959 — 47 — 507-517.

(14) BERNARD A.
Pancréatite aiguë: le rôle de l'histamine dans la genèse de certains de ses symptômes
Arch. Mal. App. Dig. 1959 — *48* — 704-724.

(15) BERNARD A., LAMELIN P., DELATTRE A.
L'interprétation des tests amylasiques dans la pancréatite aiguë
Presse Médicale 1964 — 72 — 509-514.

(16) BERNARD A., LAMELIN P.
Modes de diffusion des lésions dans la pancréatite aiguë
Arch. Mal. App. Dig. 1961 — 50 — 1010-1020.

(17) BERTRAND Y., CERBONNET G., GODET-GUILLAIN J.
Contribution à l'étude des encéphalopathies d'origine pancréatique.
Revue de Neurologie 1958 — *98* — 245-262.

(18) BEST et TAYLOR
Les bases fisiologicas de la pratica medica
Ed. Cultural S. A., Habana 1941 — tome I — 836.

(19) BIRO J., GRASZ E., RENYI-VAMOS F., RENYI-VAMOS M.
Der lymph transport der amylase
Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 1959 — *16* — 175-181.

(20) BLALOCK A., ROBINSON C. S., CUNNINGHAM R. S., GRAZ M.
Experimental studies on lymphatic blockage
Arch. Surg. 1937 — *34* — 1049-1055.

(21) BLAUVELT H.
A case of acute pancreatitis with subcutaneous fat necrosis
Brit. J. Surg. 1946 — *34* — 207-208.

(22) BLUMENTHAL H. T., PROBSTEIN J. G.
Pancreatitis. A clinical pathologic correlation
Charles C. Thomas Edit. Springfield 1959.

(23) BOCKUS H. L., RAFFENSPERGER E. C.
Acute pancreatitis
New York J. Med. 1948 — *48* — 2252-2259.

(24) BOCKUS H. L., ROTH J. L. A., SIFRE R. A.
Diagnosis and treatment of acute pancreatitis
Surg. Clin. North Amer. 1951 — *31* — 1583-1601.

(25) BOGOCH A., ROTH J. L. et BOCKUS H. L.
The effect of morphine on serum amylase and lipase
Gastroenterology 1954 — *26* — 697-702.

(26) BOSSER C., DUFFRENE D., OUATTARA A.
Analyse expérimentale du choc dans les pancréatites aiguës
Lyon Chir. 1963 — *59* — 825-832.

(27) BOUSKELA-SWERDLING (Mme)
Les cytostéatonécroses sous-cutanées et les modifications vasculo-sanguines au cours des affections pancréatiques
Thèse Paris 1959 n° 843.

(28) BOWEN F. H.
The determination of the blood amylase in fluid aspirated from the flank in pancreatitis; a new diagnostic aid
South Med. J. 1951 — *44* — 775-780.

(29) BURNETT W. et NESS T. D.
Serum amylase and acute abdominal disease
Brit. Med. Journ. 1955 — *4922* — 770-772.

(30) CARLSON A. J., LUCKHARDT A. B.
Ann. J. Physiol. 1908 — *148* — Cité par BIRO J.

(31) CHAMPEAU M.
Pancréatites aiguës hémorragiques
Mem. Acad. Chir. 1963 — *89* — 211-213.

(32) CHERRY I. S., CRANDALL L. A.
The specificity of pancreatic lipase; its appearance in the blood after pancreatic injury
Amer. J. Phys. 1932 — *100* — 266-269.

(33) CLERC A.
Contribution à l'étude des ferments solubles du sérum sanguin
Thèse Paris 1902.

(34) CLERC A., LOEPER M.
Influence de la ligature du canal pancréatique sur le pouvoir amylolytique du sang
C. R. Soc. de Biol. 1909 — *66* — 871-873.

(35) COMFORT M. W.
Serum lipase: its diagnostic value
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 1935 — *10* — 810-814.

(36) COMFORT M. W. et OSTERBERG A. E.
Serum amylase and serum lipase in diagnosis of disease of pancreas
Med. Clin. North Amer. 1940 — *24* — 1137-1149.

(37) COMFORT M. W., GAMBILL E. E., BAGGENSTOSS A. H.
Chronic relapsing pancreatitis
Gastroenterology 1946 — *6* — 239-285.

(38) CORDIER G., ARSAC M.
Le canal de Wirsung: quelques précisions sur sa topographie et les connexions bilio-pancréatiques
J. de Chir. 1952 — *68* — 505-517.
(39) CORNET E., DUPON H., GIRAUDET J.
Pleurésies hémorragiques d'origine pancréatique
Ann. Chir. 1963 — *17* — 100-107.
(40) CREUTZFELD W., SOLING H. D., KETTERER H.
Intrapankreatische Aktivierung von proteolytischen Fermenten und Trasylolwirkung bei der experimentellen Pankreatitis der Ratte
Klin. Wochenschrift 1963 — *41* — 1002-1007.
(41) CULOTTA R. J. et HOWARD J. M.
Studies of plasma amylase in acute alcoolism
Arch. Surg. 1954 — *69* — 681-690.
(42) CUMMINS A. J., BOCKUS H. L.
Abnormal pancreatic enzyme values in liver disease
Gastroenterology 1951 — *18* — 518-528.
(43) DANKNER A., HEIFETZ C.
The interrelationship of blood and urine diastase during transient acute pancreatitis
Gastroenterology 1951 — *18* — 207-217.
(44) DEJODE L. R., HOWARD J. M.
The management of patients with acute pancreatitis
Surg. Cl. of North America 1962 — *42* — 1489-1497.
(45) DESPLAS
cité par BERNARD, les pancréatites aiguës
Ed. Doin 1963, page 324.
(46) DREILING D. A. et JANOWITZ H. D.
Exocrine pancreatic secretion
Amer. J. Med. 1956 — *21* — 98-102.
(47) DUCROT H., SLAMA R.
Insuffisance rénale associée à une pancréatite aiguë
Rev. Med. Chir. Mal. Foie 1960 — *35* — 199-208.
(48) DUMONT A. E., MULHOLLAND J. H.
Changes in thoracic duct chyle effected by the pancreas.
Proc. Surg. Forum. Clinical Congress American college of Surgeons 1959 — 243 — Saunders Co. Philadelphia.
(49) DUMONT A. E., MULHOLLAND J. H.
Measurement of pancreatic enzymes in human thoracic duct lymph
Gastroenterology 1960 — *38* — 954-958.
(50) DUMONT A. E., DOUBILET H., MULHOLLAND J. H.
Lymphatic pathway of pancreatic secretion in man
Ann. Surg. 1960 — *152* — 403-409.
(51) DUPREZ A., GODART S., PATTERBORSE R., LITVINE J., DUPONT J. M.

La voie de dérivation interstitielle et lymphatique de la secrétion exocrine du pancréas
Bull. Ac. Roy. de Med. de Belgique 1963 — 7 — 691-705.

(52) DUPONT J. M., LITVINE J.
La facteur lymphatique dans les pancréatites expérimentales
Acta Chir. Belg. 1964 — 63 — 687-697.

(53) DUPREZ A., DUPONT J. M., LITVINE J., LAMBILLIOTTE J. P.
Pancréatites aiguës expérimentales du lapin d'origine canalaire
Acta Gastroenterolog. Belg. 1962 — 25 — 665-676.

(54) DUPREZ A., FLAMAND J. P.
Bilan de 4 années de traitement de la pancréatite aiguë par le Trasylol
Acta Chir. Belg. 1963 — 62 — 469-482.

(55) EDELMANN, LEIDLER
Ein Fall von pankrea-hepatischem Syndrom mit toxischen zephalitischen Herden in beiden hinteren Längsbündeln und in periaquaduktiellem Grau der Hinteren Vierhügel
Confinia Neurologica 1938 — 1 — 202-216.

(56) EGDAHL R. H.
Mechanism of blood enzyme changes following the production of experimental pancreatitis
Ann. Surg. 1958 — 148 — 381-400.

(57) EKHOLM R., EDLUND Y.
Ultrastructure of the human exocrine pancreas
Ultrastructure Res. 1959 — 2 — 453-456.

(58) ELMAN R.
The variations of blood amylase during acute transient disease of the pancreas
Ann. Surg. 1937 — 105 — 379-382.

(59) ELMAN R.
Acute pancreatitis and the laboratory
S. G. O. 1955 — 100 — 241-242.

(60) ENDE N.
Amylase activity in body fluid
Cancer 1961 — 14 — 1109-1113.

(61) FALLOISE
Bull. Acad. Royale de Belgique 1902 — 945 — Cité par BAINBRIDGE F. A. in J. Physiol. 1905 — 32 — 1-7.

(62) FISHBEIN, MURPHY, WILDER
The pleuro-pulmonary manifestations of pancreatitis
Dis. Chest 1962 — 4 — 392-396.

(63) FISHER E. R., McCLOY D.
Hepatic lesions of acute hemorrhagic pancreatitis
Surgery 1955 — 37 — 213-219.

(64) FITZ R. H.
Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhagic suppurative and gangrenous pancreatitis of disseminated fat necrosis
Med. Rec. 1889 — *35* — 197-204.

(65) FLEXNER S.
On the occurence of the fat splitting ferment in peritoneal necrosis and the histology of these lesions
J. Exp. Med. 1897 — 2 — 413-425.

(66) FORELL M. M.
Zur Frage des Entstehungsmechanismus des Kreislaufkollaps bei der akuten Pankreasnekrose
Gastroenterologia 1955 — *84* — 225-251.

(67) FRUHLING L., OPPERMANN A., FEROLDI J., LAUMONIER R., NEZELOFF Ch., CHOMETTE G., LEGER L., GUYET P.
Les pancréatites aiguës. Etude anatomoclinique et expérimentale
Masson. Ed. Paris 1961 — 258 pages.

(68) GEISSENDORFER R.
Untersuchungen über die Wirkung von parenteral zugeführtem Bauchspeichel. Zugleich ein Beitrag zur Bedeutung der Fermententgleisung bei akuter Bauchspeicheldrüsennekrose
Arch. Klin. Chir. 1940 — *198* — 321-360.

(69) GRENIER J. F., GILLET M., OBERLING Fr., SANTIZO, WEISS A. G.
A propos de 19 cas de pancréatite aiguë hémorragique à évolution fatale. Données anatomo-cliniques pathogéniques et thérapeutiques
Communication à la Société Nord-Lotharingienne de gastroenterologie (Strasbourg 22 mars 1965).

(70) GRENIER J. F., HATANO M., ADLOFF M., GILLET M., Etude clinique et expérimentale de la diffusion des enzymes dans l'organisme au cours des pancréatites aiguës traitées ou non traitées. Révision des notions de toxémie dite enzymatique
Communication au Congrès Int. de Gastro-entérologie. Bruxelles 1964.

(72) GRENIER J. F., GILLET M., LAVERNHE G., OBERLING Fr., WEISS A. G.
Les pancréatites aiguës. Conception modifiée des notions de toxémie enzymatique et du traitement
Comm. Société de Médecine de Strasbourg (juin 1964).

(73) GROZINGER K., HOLLIS A., ARTZ C.
Experimental studies on prevention of fatal pancreatitis
J. A. M. A. 1964 — *187* — 652-654.

(74) HAMMARTSEN J. F., HOUSKA W. L., LIMES B. J.
Pleural fluid amylase in pancreatitis and other diseases
Amer. Rev. Tuberc. 1959 — 79 — 601-611.
(75) HICKEN N. F., MacALLISTER (A. J.)
Is the reflux of bile into the pancreatic ducts a normal or abnormal physiologic process ?
Amer. J. Surg. 1952 — *83* — 781-786.
(76) HIGGINS G. M., GRAHAM A. S.
Arch. Surg. 1929 — *19* — 453; cité par PERRY T.
(77) HOGGAN G., HOGGAN F. E.
On the lymphatics of the pancreas
J. Anat. Physiol. 1881 — *15* — 474-495.
(78) HOLLENDER L., ADLOFF M.
Pancréatites aiguës nécrotico-hémorragiques
1963 Ed. Baillière — 289 pages.
(79) HOWARD J. M., SMITH A. K., PETERS J. J.
Acute pancreatitis pathway of enzymes into the blood stream
Surg. 1949 — *26* — 161-166.
(80) HUREAU J., VAYRE P., AUDHOUI J., MARTIN E.
Enzymes protéasiques et pancréatites aiguës expérimentales
Arch. Mal. App. Dig. 1965 — *54* — 323-344.
(81) JANOWITZ H. D., DREILING D. A.
Source, regulation and diagnostic significance of amylase
Am. J. of Medecine 1959 — 27 — 924-930.
(82) KEITH I. H., ZOLLINGER R. M. et McCLEARY R. S.
Peritoneal fluid amylase determination as an aid in diagnosis of acute pancreatitis
Arch. Surg. 1950 — *61* — 930-936.
(83) KOVAS K., TUBA J.
A note on the energy of activation of the amylase in various human body fluids
Canad. J. Biochem. and Physiol. 1956 — *34* — 6-9.
(84) KUNOS-YTSVAN
Akute Pancreatitis mit enzephalitischem Symptom
Gyogyaszat 1929 — *1* — 144-146.
(85) KUNTZ (Mme)
Contribution à l'étude des encéphalopathies d'origine pancréatique
Thèse Paris 1961 n° 1023.
(86) LAGERLOF H. O.
Normal esterases and pancreatic lipase in the blood
Acta Med. Scand. 1945 — *120* — 407-436.
(87) LANGERHANS R.
Übermultiple Fettgewebsnekrose
Arch. Path. Anat. 1890 — *122* — 252-270.

(88) LAMY J.
Pancréatites aiguës traitées par les thérapeutiques classiques et par les anti-enzymes. Résultats comparés à propos de 76 observations
Mem. Acad. Chir. 1963 — 89 — 499-504.

(89) LECLERCQ P.
Rôle de l'infection dans la mort par pancréatite aiguë. Action de la Terramycine
Acta Chir. Belg. 1955 — 2 — 208-224.

(90) LEGER L. et LATASTE J.
Le drainage du canal de Wirsung dans la pancréatite aiguë. Réflexions sur la pathogénie de cette affection
Presse Médicale 1953 — 61 — 445-448.

(91) LEGER L., BREHANT J.
Chirurgie du pancréas
Ed. Masson 1956 — 504 pages.

(92) LEIDLER R.
Über Störungen im Vestibularsystem bei Erkrankungen der Pankreas
Mschr. Ohrenheilkl. 1936 — 70 — 1242-1250.

(93) LEWIS J. F., WANGENSTEEN O. H.
Antibiotics in the treatment of experimental acute hemorrhagic pancreatitis in dogs
Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 1950 — 74 — 453-459.

(94) LINDER E., BLOMSTRAND R.
Technic for collection of thoracic duct lymph of man
Proc. Soc. Exper. Biol. 1958 — 97 — 653-657.

(95) LITVINE J.
Les variations de la concentration en amylase dans la lymphe du canal thoracique après stimulation du pancréas exocrine
Acta Chir. Belg. 1964 — 63 — 698-708.

(96) LOEPER M.
Contribution à l'étude de l'amylase
Arch. Med. Exp. 1907 — 19 — 722.

(97) LOEPER M., FICAI G.
Sur l'origine pancréatique de l'amylase sanguine et sa résorption dans l'intestin
C. R. Soc. Biol. 1907 — 63 — 265-269.

(98) LONGO O. F.
Contribution à la pathogénie dela pancréatite aiguë
Arch. Mal. App. Dig. 1951 — 40 — 1302-1317.

(99) LONGO O. F.
A propos de 57 observations de pancréatite aiguë
Mem. Ac. Chir. 1960 — 86 — 839-844.

(100) LORTAT-JACOB, FEKETE F., BLANC L.
A propos de l'évolution des pancréatites traitées par

les anti-enzymes
Mem. Acad. Chir. 1963 — *89* — 209-211.

(101) LOYGUE J., GARBAY M., HEUGUET, LEVY E.
Corticothérapie dans la pancréatite aiguë hémorragique
J. de Chir. 1958 — *76* — 231-240.

(102) LYNCH M. J.
Nephrosis and fat embolism in acute hemorrhagic pancreatitis
Arch. Int. Med. 1954 — *94* — 709-717.

(103) MacCUTCHEON A. D., RACE D.
Experimental pancreatitis
Ann. Surg. 1962 — *155* — 522-527.

(104) Mac GEACHIN, GLEASON, ADAMS
Amylase distribution in extrapancreatic extrasalivary tissues
Arch. of Biochemistry and Bioph. 1958 — 75 — 403-411.

(105) MALEK P., KOLC J.
Penetration of chlortetracyclin into tissue affected by pathological changes
Antibiotics and chemotherapy 1960 — *10* — 488-492.

(106) MALEK P., ROKOS J., KOJECKY, KOLC J.
The special role of tetracyclin antibiotics in the prevention and therapy of acute pancreatitis
Rozhl Chir. 1963 — *42* — 174-180.

(107) MALINOWSKI Th.
Clinical value of serum amylase determination
J. A. M. A. 1952 — *149* — 1380-1385.

(108) MALLET-GUY P., JEANJEAN R., FEROLDI J.
Provocation expérimentale de pancréatite aiguë par excitation électrique du splanchnique gauche
Lyon Chir. 1944 — *39* — 437-447.

(109) MALLET-GUY P., BOSSER C., MICHOULIER J., TOPIS D.
Antienzymes et pancréatites aiguës. Etude expérimentale
Lyon Chirurgical 1961 — *57* — 801-824.

(110) MERCADIER M.
A propos du traitement des pancréatites aiguës par les anti-enzymes
Mem. Acad. Chir. 1963 — *84* — 228-273.

(111) METAIS P.
Enzymopathologie pancréatique
Ann. Biol. Clin. 1964 — *5-6* — 705-724.

(112) MILLBOURN E.
On the excretory ducts of the pancreas in man with special reference to their relations to each other, to the common bile duct and to the duodenum
Acta Anat. 1950 — *9* — 1-34.

(113) MIRSKY I. A. et FREIS E. D.
Renal and lymphatic injuries in trypsin choc
Proc. Soc. Exp. Biol. New York 1944 — *57* — 278-281.
(114) MONOD-BROCA Ph., TESTAS P.
Pancréatite aiguë hémorragique avec thrombose cardiaque
Mem. Acad. Chir. 1963 — *89* — 22-23.
(115) MONTALDO H. C.
Pancreatitis Aguda
VIe Congrès uruguayen de chirurgie 1954. Montevideo.
(116) MOREAU R.
L'hématome périrénal
J. Med. Chir. Prat. 1955 — 33548.
(117) MORSE L. J., ACHS
Acute pancreatitis. A clinical evaluation and review of 154 cases
Ann. Surg. 1949 — *130* — 1044-1058.
(118) MOUTKAR M., RUDLER J. C., MEGEVAND R.
A propos de 36 cas de pancréatite aiguë
J. Chir. 1963 — *66* — 145-176.
(119) MULHOLLAND J.
Discussion of paper by ELLIOTT, WILLIAMS R. O. et ZOLLINGER R. M.
Alterations in the pancreatic resistance to bile in the pathogenesis of acute pancreatitis
Ann. Surg. 1957 — *146* — 669-672.
(120) MUNCK I., ROSENSTEIN A.
Virchows Arch. Path. Anat. u. Physiol. 1891 — *123* — 230-484. — Cité par BIRO J.
(121) NARDI G. L. et LEES C. W.
A new diagnostic test for pancreatic disease
New Engl. J. Med. 1958 — *258* — 797-798.
(122) NARDI G. L., GREEP J. M., CHAMBERS D. A., Mc CRAE C., SKINNER D. B.
Perfusion du pancréas isolé chez le chien
Lyon Chir. 1964 — *60* — 182-186.
(123) NEAL M. P. et ELLIS M. M.
Etiological factor of fat necrosis
South M. J. 1930 — *23* — 313-320.
(124) NEGULESCU P., HAPPER H. A., CRANE J. T., GOLDMAN L.
Trypsin inhibitor and proteolytic enzyme activity in dog after ethionine induced pancreatitis
Amer. Jour. Surg. 1961 — *102* — 196-201.
(125) NEILL S. A., GAUSFORD W. D., ZUIDEMA G. D.
A comparative anatomic study of the hepatic venis in dog monkey and human
S. G. O. 1963 — *116* — 451-456.

(126) NEMIR P., MUCHA S. J., HAWTHORNE H. R., DRABKIN D. L.
A further injury into the enzymatic digestion of blood
Ann. Surg. 1959 — *150* — 469-476.
(127) NEMIR P., HOFERRICHTER J., DRABKIN D.
The protective effect of proteinase inhibition in acute necrotizing pancreatitis: an experimental study
Ann. Surg. 1963 — *158* — 655-666.
(128) NEMIR P., HAWTHORNE H. R., LE CRONE B. L.
Increase of serum lipase in experimentally induced appendical peritonitis
Arch. Surg. 1959 — *59* — 392-407.
(129) NEMIR P., HAWTHORNE H. R., DRABKIN D. L.
The pathogenesis of strangulation intestinal obstruction. An experimental and clinical study
Gastroenterology 1957 — *32* — 249-254.
(130) NICOLAU, BADONOIU
Intervention d'une processus protéolytique dans le déclenchement des réactions allergiques. Observations expérimentales
Presse Médicale 1961 — *69* — 1161-1164.
(131) NORTHROP J. H., HUSSEY R. G.
J. Gen. Physiol. 1922 — *5* — 335. — Cité par METAIS.
(132) NORTHROP J. H. et KUNITZ H.
J. Gen. Physiol. 1932 — *16* — 313 — Cité par METAIS.
(133) OBERLING Fr., OPPERMANN A.
Les lésions rénales au cours des pancréatites aiguës. Etude expérimentale et anatomo-clinique
Ann. Scientif. Univ. Besançon 1964 — *9* — 3-13.
(134) OPIE E. L.
Diseases of the pancreas
J. B. Lippincott ed. 1910 — *176* — 199.
(135) OPPERMANN A., OBERLING Fr.
Les pancréatites
Ann. Scientif. Univ. Besançon 1964 — *9* — 43-67.
(136) ORBACH H.
Progrès réalisés dans le traitement de la pancréatite aiguë
Acta chir. Belgica 1060 — *59* — 718-722.
(137) PAPP M., NEMETH E., FEUER I., FODOR I.
Effect of an impairment of lymph flow on experimental acute hemorrhagic pancreatitis
Acta Med. Ac. Scient. Hungaria 1958 — *11* — 203-208.
(138) PELISSIER G.
Faut-il opérer certaines pancréatites aiguës ?
Mem. Acad. chir. 1963 — *89* — 223-227.
(139) PERRY T. T.
Role of lymphatic vessels in the transmission of lipase

in disseminated pancreatic fat necrosis
Arch. Path. 1957 — *43* — 456-465.
(140) PFEFFER R. B., STASIOR O., HINTON J. W.
The clinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog
Surg. Forum 1958 — *8* — 248-251.
(141) POILLEUX P. et MOUKTAR M.
Conclusions au début sur les pancréatites aiguës traitées par les anti-ferments
Mem. Acad. Chir. 1963 — *89* — 460-468.
(142) POIRIER P., CHARPY A.
Traité d'anatomie humaine: les lymphatiques
Masson Ed. 1909 — 2 — 1083-1320.
(143) POLLOCK A. V.
Acute pancreatitis; analysis of 100 patients
Brit. Med. J. 1959 — *5.113* — 6-14.
(144) PONFICK E.
Cité par NEAL M. P., ELLIS M. M. in
South M. J. 1930 — *23* — 313-320.
(145) POPPER H. L.
Enzyme studies in edema of the pancreas and acute pancreatitis
Surgery 1940 — 7 — 566-570.
(146) POPPER H. L., NECHELESS H.
Pathways of enzymes into the blood in acute damage of the pancreas
Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 1940 — *43* — 220-222.
(147) PROBSTEIN J. G., WHEELER P. A., GRAY S. H.
Perforated peptic ulcer its differentiation from acute pancreatitis by blood diastase determination
J. Lab. Clin. Med. 1939 — *24* — 449-453.
(148) PROBSTEIN J. C., PAREIRA M. D.
Pancreatitis current concepts
Ann. Surg. 1952 — *18* — 497-503.
(149) REILLY, RIVALLIER
Hémorragies, lésions vasculaires et lymphatiques du tube digestif déterminées par injection péri-splanchnique de substances toxiques diverses
C. R. Soc. Biol. 1934 — *116* — 24-32.
(150) RICH A. R., DUFF G. L.
Experimental and pathological studies on the pathogenesis of acute hemorrhagic pancreatitis
Bull. John Hopkins Hosp. 1936 — *58* — 212-260.
(151) RICHET G., MONTERA H., DUCROT H., DUCROISET B., VASSALIS P.
Nécrose corticale et insuffisance rénale au cours des pancréatites aiguës
Presse Médicale 1960 — *68* — 2275-2277.

(152) RICHET G., MONTERA H., DUCROT H., VASSALIS P.
Mécanisme de l'atteinte rénale et place des pancréatites parmi les causes d'insuffisance rénale
Presse Médicale 1960 — *68* — 2332-2334.

(153) RICHMANN A.
Acute pancreatitis
Amer. J. Med. 1956 — *21* — 246-274.

(154) RIGBY
cité par SARLES
Les pancréatites aiguës 1963 — Ed. Masson

(155) ROBERTS N. J., BAGGENSTOSS A. H., COMFORT M. W.
Acute pancreatitis necrosis. A chimicopathologic study
Ann. J. Clin. Path. 1950 — *20* — 742-764.

(156) ROE J. H., SMITH B. W., TREADWELL C. R.
Blood urine and tissue amylase in depancreatectomized rats
Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 1954 — *87* — 79-83.

(157) ROKOS J., MALEK P., BURGER M., PROCHAZKA P., KOLC J.
The effect of divalent metals on the inhibition of pancreatic lipase by chlortetracylin
Antibiotica and chemotherapy 1960 — *10* — 488-492.

(158) ROKOS J., BURGER M., PROCHAZKA P.
The effects of chlortetracyclin on pancreatic lipase
Folio. Biol. 1958 — *4* — 334-336.

(159) ROSTOCK P.
Beit. z. Klin. Chir. 1926 — *138* — 171. Cité par PERRY.

(160) ROTHERMICH N. O., VON HAAM E.
Pancreatic encepholopathy
J. Clin. Endocr. 1941 — *1* — 872-881.

(161) ROTHMANN M.
Disturbances of the pancreas and the use of the amylase test
Am. J. Surg. 1949 — *78* — 256-258.

(162) ROUVIERE H.
Anatomie des lymphatiques de l'homme
Masson Ed. 1932.

(163) ROUX M., VAYRE P., HUREAU J., AUDHOUI H. et ARSAC M.
Etude expérimentale des problèmes enzymologiques des pancréatites aiguës
Congrès Internaitonal de Gastro-Entérologie. Bruxelles 2—6 juin 1964.

(164) ROUX M., SARRAZIN R.
Aspect actuel du traitement des pancréatites aiguës
J. chir. 1964 — *87* — 487-498.

(165) SARLES H. et CAMATTE R.
Pancréatites aiguës
Masson Ed. 1963 — 279 pages.
(166) SCARPELLI D. G.
Fat necrosis of bone marrow in acute pancreatitis
Ann. J. Pathol. 1956 — 32 — 1077-1087.
(167) SCHILLER J.
Liver cell fat necrosis caused by pancreatic reflux
S. G. O. 1941 — 72 — 70-75.
(168) SCHMIDT
Cité par FLEXNER S. in
John Hopkins Hospital Reports 1900 — 9 — 743-750.
(169) SHINOWARA G. Y., STUTMANN L. J., WALTERS M. I., RUTH M. E.
Hypercoagulability in acute pancreatitis
Amer. J. Surgery 1963 — 105 — 714-719.
(170) SMITH B. W., ROE J. H.
Effect of diet upon urinary amylase excretion
J. Appl. Physiol. 1952 — 4 — 466-470.
(171) SMITH B. W., ROE J. H.
A photometric method for the determination of alpha amylase in blood and urine, with use of starch iodine color
J. Biol. Chem. 1949 — 179 — 53-57.
(172) SMYTH C. J.
Etiology of acute hemorrhagic pancreatitis with special reference to vascular factors
Arch. Path. 1940 — 30 — 651-660.
(173) SMOLEK E. A., NASH F., NINECOURT J.
Blood diastase activity in cerebral trauma
Ann. Surg. 1953 — 138 — 863-870.
(174) SWERDLOW A. B., BERMAN M. E., GIBBEL M. I., VALAITIS J.
Subcutaneous fat necrosis associated with acute pancreatitis
J. A. M. A. 1960 — 173 — 765-769.
(175) TESTUT L.
Traité d'anatomie
Douin Ed. 1923.
(176) THAL A., BRACKNEY A. et E.
Acute hemorrhagic pancreatic necrosis produced by local Schwartzmann reaction
J. A. M. A. 1954 — 155 — 569-574.
(177) THAL A.
Studies on pancreatitis. Acute pancreatic necrosis produced experimentally by the Arthus sensibilization reaction
Surg. 1955 — 37 — 911-917.

(178) TURNER M. D., CORREL W. W., FAIN W. R., CONN J. H., COCKRELL J.
Enzymes levels in pancreatic tissue and body fluids during experimental pancreatitis
J. Surg. Res. 1963 — *3* — 485-490.

(179) VASSALI P., RICHET G.
Nécrose corticale et insuffisance rénale aiguë des états de choc
Ier Congrès international de néphrologie
(Genève, Evian, 1960 — 236-302).

(180) VAYRE P., HUREAU J.
La pancréatite aiguë hémorragique et nécrosante. Etude expérimentale de son traitement médical
Congrès français de Chirurgie 1963 — *65* — 441-469.

(181) VAYRE P., CHATELIN C. L., ROUX M.
Les pancréatites aiguës au cours des migrations lithiasiques à travers la voie biliaire principale
J. Chir. 1964 — *87* — 141-162.

(182) VEITH B. J., FILLER R. M., BERARD C. W.
Significance of prolonged elevation of serum amylase
Ann. Surg. 1963 — *158* — 20-27.

(183) VIRCHOW R.
cité par HENKE F. et LUBARSCH O. in
Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie
Berlin Julius Springer 1929 — *5* — 358-371.

(184) VOEGTLIN R., LOBSTEIN J. J.
Troubles de la conscience et du comportement au cours des pancréatites aiguës
Strasbourg Med. 1961 — *12* — 706-719.

(185) VOGEL F. S.
Demyelinisation induced experimentally by means of lipase
Federation Proceedings 1950 — *9* — 347-352.

(186) VOGEL F. S.
Cerebral demyelinisation and focal visceral lesions in a case of acute hemorrhagic pancreatitis, with a consideration of the possible role of circulation enzymes in the causation of the lesions
Arch. Path. 1951 — *52* — 354-362.

(187) WAPSHAW H.
Serum enzyme changes in perforated peptic ulcer
Lancet 1949 — *2* — 414-418.

(188) WAPSHAW H.
The blood diastase and lipase changes in acute pancreatitis
Brit. Med. J. 1948 — *4566* — 68-70.

(189) WARTER J.
Exploration clinique et fonctionnelle du pancréas
Encyclopédie Médico-chir. 1962 — 7102 — A 10.
(190) WARTER J., WEILL J. P. STORCK D.
Epanchement péricardique d'origine pancréatique
Presse Médicale 1962 — 70 — 255-258.
(191) WARTER J., METAIS P. STORCK D.
Enzymologie des épanchements dans les maladies du pancréas exocrine
Journées d'études de la «Revue Intern. d'Hépatologie»
Vichy, 16—17 juin 1962.
(192) WEISS A. G., HOLLENDER L. F., ADLOFF M.
Evolution des pancréatites aiguës traitées par les anti-enzymes
Mem. Acad. Chir. 1962 — *68* — 835-839.
(193) WEISS A. G., HOLLENDER L. F., ADLOFF M.
Le traitement des pancréatites aiguës par les anti-enzymes
J. de Chir. 1962 — *83* — 361-389.
(194) WELLS H. G.
Experimental fat necrosis
J. M. Research 1903 — *9* — 70-116.
(195) WILSON N. D., SEABROCK D. B.
The clinical significance of the serum amylase test
West. J. Surg. 1953 — *61* — 456-458.
(196) WITZ J. P., REYS Ph., MIECH G., WEISS A. G.
Les pleurésies enzymatiques graves d'origine pancréatique et leur traitement chirurgical
Ann. chir. Thor. et Cardio-Vasc. 1963 — 2 — 466-469.
(197) WOHLGEMUTH J.
Über eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung der diastatischen Ferments
Biol. Ztschr. 1908 — *9* — 1-6.